中华口腔科学

CHINESE STOMATOLOGY

上卷

责任编辑 刘红霞
陈　懿
张学高
王　兵
封面设计 尹　岩

CHINESE STOMATOLOGY
CHINESE STOMATOLOGY

中华口腔科学

（上卷）

主　编　王翰章
副主编　王大章　李秉琦
　　　　周学东　赵云凤
　　　　罗颂椒

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

中华口腔科学(上、中、下卷)/王翰章主编. -北京:
人民卫生出版社,2001

ISBN 7-117-04421-7

Ⅰ. 中… Ⅱ. 王… Ⅲ. 口腔科学—中国
Ⅳ. R78

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2001)第 041447 号

中 华 口 腔 科 学

(上、中、下卷)

主　　编: 王翰章
出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 67616688)
地　　址: (100078) 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼
网　　址: http: //www. pmph. com
E - mail: pmph@pmph. com
印　　刷: 北京人卫印刷厂
经　　销: 新华书店
开　　本: 880×1230　1/16
印　　张: 278 印张
插　　页: 18 页
字　　数: 8055 千字
版　　次: 2001 年 11 月第 1 版　2001 年 11 月第 1 版第 1 次印刷
印　　数: 00 001—3 050
标准书号: ISBN 7-117-04421-7/R · 4422
定　　价: (全套上、中、下三卷) 550.00 元

主编简介



王翰章

主编简介

STOMATOLOGY

CHINESE

王翰章 男，1919年5月生于北京。1949年毕业于华西协合大学，获博士学位。历任华西大学、四川医学院口腔颌面外科主任、口腔医学系系主任、口腔医院院长、口腔医学研究所副所长、四川医学院教务长、副院长、华西医科大学顾问、卫生部医学科学研究委员会口腔专题委员、高等医药院校教材编委会委员、国家自然科学基金委员会学科组评审员、中华医学会四川分会常委、口腔专业委员会主任委员，现任四川大学口腔颌面外科学教授、博士研究生导师、中华口腔医学会顾问、口腔颌面外科学专业委员会名誉顾问、《中国医学百科全书》编委会委员、《中华医学百科全书·口腔医学》主编、《中国口腔医学年鉴》编委会主任委员、《华西口腔医学杂志》名誉主编及有关7种专业杂志编委、特邀编委，国际牙医师学院会员(FICD)。作为中国口腔颌面外科学创建人之一，长期致力于口腔颌面外科学医疗、教学、科研工作，对颌面损伤与畸形整复外科学、颌骨血供动力学、皮肤组织血供、人工骨生物学基础、口腔医学信息学的研究做了突出工作。已发表论文70余篇，编写专著10部。曾获全国科学大会奖1项、省科技进步二等奖1项、省科技进步三等奖2项、部科技进步三等奖1项。在救治伤员中，曾荣立战功。获国务院颁发的“对医疗卫生事业作出突出贡献者”证书及国家教委颁发的“从事高校科技工作四十年成绩显著”荣誉证书。书画作品曾在全国大赛获奖。先后被收入《20世纪中国名人辞典》、《中国当代名人录》、《20世纪中国医学首创者大辞典》、《中国当代医界精英辞典》、《中国实用科技成果大辞典》、英国剑桥(IBC)《国际名人录澳洲及远东卷》第二版、美国名人学院(ABI)《世界5000名人录》第二版。曾被评为全国优秀教师、四川省跨世纪杰出老人，享受国务院颁发的政府特殊津贴。

副主编简介



王大章，男，1935年生于四川成都。1956年毕业于四川医学院口腔系本科。1982～1984年美国哈佛大学研修。日本齿科大学名誉博士。曾任华西医科大学副校长，口腔医学院及口腔医院院长。现任四川大学口腔颌面外科教授、博士研究生导师、口腔医学研究所所长，口腔颌面外科研究室主任，兼任国务院学位委员会学科评议组成员，中华口腔医学会副会长，口腔颌面外科专委会副主委，《华西口腔医学杂志》等二杂志主编，《中华口腔医学杂志》等二杂志副主编。主、参编专著13部，发表论文160余篇，获国家及省部级奖12项。卫生厅省突出贡献中青年专家，享受国务院特殊津贴。

李秉琦，男，1932年8月生于四川成都，1955年毕业于四川医学院口腔系本科。现任四川大学口腔内科教授、主任医师、博士研究生导师。兼任国务院学位委员会评议组召集人，卫生部口腔医学教材评审委员，中华口腔医学会口腔粘膜病专业委员会主任委员，卫生部规划教材《口腔粘膜病学》主编。长期从事口腔内科学教学及研究工作，是四川省首批学术及技术带头人。已发表学本论文60余篇，主编、主审学术专著及参考书18种。曾获全国卫生系统先进工作者。享受国务院特殊津贴。





周学东，女，1957年4月生于四川成都。1987年毕业于华西医科大学口腔医学院，同年获临床医学博士学位。随后赴丹麦奥尔胡斯皇家牙学院研修，1989年回国。现任四川大学华西口腔医学院院长、口腔医院院长、口腔内科学教授、博士研究生导师、卫生部口腔生物医学工程重点实验室学术委员会主任、中华口腔医学会常委、《中国口腔医学年鉴》主编《华西口腔医学杂志》副主编。已发表论文60余篇，先后主持、参加和完成了十项国家自然科学基金的研究课题及省基金课题，曾获第四届中国青年科技奖、四川省十大杰出青年荣誉称号、四川省有突出贡献中青年专家。享受国务院特殊津贴。

副主编简介

CHINESE STOMATOLOGY



赵云凤，女，1932年11月生于河南新乡市。1955年毕业于四川医学院口腔系本科。现任四川大学口腔修复学教授、主任医师、博士研究生导师、中华口腔医学会修复学专业委员会常委。曾任华西医科大学口腔医学院副院长、口腔医学研究所所长、中华口腔医学会修复学组副组长。对口腔生物力学研究、口腔修复微生态学研究、修复体精度研究，做了突出贡献，曾率先引进修复体计算机辅助设计及制作(CAD/CAM)高新技术，使本学科跨入21世纪先进行列。主编专著2部，参编17部，发表论文110余篇。获国家级二等奖1项，省部级三等奖4项，市三等奖1项。享受国务院特殊津贴。



罗颂椒，女，1936年1月生于四川成都市。1956年毕业于四川医学院口腔系本科，1984年赴香港大学斐腊牙学院儿童牙医矫齿系研修现代正畸理论及诊治技术，长期从事口腔正畸专业的医、教、研工作。现任四川大学口腔正畸学教授、博士研究生导师、中华口腔医学会正畸专业委员会副主任。曾获部、省级科技进步奖6项，主编《当代实用口腔正畸技术与理论》、共同主编《牙颌面畸形的功能矫形》、合编《口腔活动矫治器》、《固定矫治器》、《口腔矫形技工学》及《口腔正畸学》高校统编教材，已发表论文60余篇。享受国务院特殊津贴。

编写委员会

STOMATOLOGY

CHINESE

顾　问　曹荣桂　朱希涛　张锡泽　郑麟蕃　徐君伍　周树夏　史俊南
岳松龄　罗宗赉　詹淑仪

主　任　张肇达

副主任　王翰章　王大章　李秉琦　周学东　邱蔚六　樊明文　章魁华
章锦才

编　委　(以姓氏笔画为序)

卞金有　毛祖彝　王大章　王邦康　王惠芸　王翰章　邓典智
皮　昕　石四箴　刘　正　刘天佳　张志君　张肇达　张蕴惠
李声伟　李秉琦　杜传诗　邱蔚六　陈扬熙　陈治清　周志瑜
周学东　易新竹　罗宗莲　罗颂椒　胡国瑜　赵云凤　巢永烈
章锦才　章魁华　傅民魁　曾光明　温玉明　雷苗灌　樊明文

编委会办公室主任　蒋长亨

副主任　胡银如

编写人员名单

CHINESE STOMATOLOGY

主　编　王翰章

副主编　王大章　李秉琦　周学东　赵云凤　罗颂椒

秘　书　魏世成　薛玉萍

作　者　(以姓氏笔画为序)

丁　一	丁永敏	万乾炳	于海洋	于　端	马轩祥	马绪臣	卞金有
毛祖彝	牛忠英	王大章	王伟建	王华蓉	王邦康	王昌美	王松灵
王　虎	王　胜	王艳清	王　晓	王晓毅	王　涛	王鸿颖	王惠芸
王翰章	邓开鸿	乐进秋	付风华	冯希平	包柏成	卢　勇	台保军
史宗道	田卫东	白　丁	皮　昕	石文岚	石四箴	石　冰	边　专
乔　鞠	伍峥嵘	华咏梅	华成舸	刘子军	刘天佳	刘　正	刘松筠
刘宝林	刘福祥	刘　磊	刘曙光	孙广熙	朱智敏	江能训	何志丹
何志秀	吴兰雁	吴亚菲	吴丽萍	吴　波	吴景轮	宋宇峰	岑远坤
张　平	张长江	张永明	张安翔	张志君	张金麟	张祖燕	张振国
张　莉	张彩霞	张　敏	张　萍	张富强	张蕴惠	李万山	李小兵
李宁毅	李正芳	李龙江	李声伟	李　扬	李明哲	李项明	李秉琦
李唐新	李继遥	李　萍	李富明	李朝云	李满园	李德华	李德懿
李　蕾	杜传诗	杜昌连	杨红梅	杨　城	杨　湛	汪济广	肖忠革
肖茂春	肖晓蓉	邱蔚六	邹淑娟	沈贤华	陈丹鹏	陈亚多	陈　刚
陈扬熙	陈　江	陈建纲	陈治清	陈经由	陈思娅	陈　智	陈谦明
陈新民	陈慧美	周红梅	周志琦	周学东	周　征	周继祥	周曾同
孟家麟	岳松龄	易新竹	范　旭	林久祥	林　红	林国础	林　珠
林　梅	武云霞	罗　刚	罗宗莲	罗颂椒	郑广宁	郑光勇	郑　谦
金宜霖	侯铁舟	俞光岩	俞创奇	宫　苹	段玉贵	段海燕	胡北平
胡　民	胡国瑜	胡　波	胡　涛	胡银如	胡碧琼	胡　静	胡德渝
荣天林	费　伟	贺　周	赵云凤	赵元全	赵佛容	赵志河	赵铱民
赵信义	赵美英	赵　强	赵瑞芳	钟　莉	钟德钰	倪红梅	凌均棨
唐休发	唐高妍	夏　田	徐东选	徐平平	徐　屹	徐庆鸿	徐慧芬
殷春一	聂敏海	贾问炬	郭天文	郭　伟	高　宁	宿玉成	巢永烈
康　宏	梁俐芬	梁　星	梁新华	章锦才	章魁华	黄定明	黄隆庆
龚　红	傅民魁	程　刚	彭贵平	彭继跃	彭　彬	曾光明	曾　昕
曾祥龙	温玉明	焦岩涛	鲁　哲	鲁　喆	雷荀灌	雷成家	靳升荣
廖楚航	熊晓玲	管利民	管昌田	鲜书琴	樊明文	潘　剑	潘可风
黎　红	魏世成	魏建华					

序

《中华口腔科学》是一部跨世纪的学术专著，她的出版不仅是中国口腔医学发展史上的一件大事，也是以王翰章教授领衔的我国几代知名老中青专家智慧和心血的结晶。该书内容丰富详尽，不仅涵盖了口腔医学各个专业领域的知识，而且每章节的内容均是在系统总结了我国口腔医学工作者几十年积累的宝贵经验的基础上，融会贯通大量国外的最新成果和发展趋势撰写而成。该书在篇章结构的编排上也是匠心独运，一方面以口腔器官和疾病的发生发展为写作主线，会书浑然一体，读者易于循序渐进、会面章授口腔医学的现状；另一方面，各个章节间又相对独立，便于各个层次口腔专业人员知识的更新和补充。因此，这是一部集权威性、系统性、科学性、实用性和可读性为一体的高质量专著。苏格拉底曾说过："把时间花费在阅读他人的著述吧。你可藉他人辛苦得来的东西，轻易改善自己。"我认为在阅读这部著作时，应重视和理解这句名言。

过去，由于口腔医学在解剖、生理病理、疾病的诊疗手段等方面与大医学有着一定的区别，人们曾把口腔医学和大医学当威两门独立的学科。随着分于生物学、生物医学日新月异的发展，两者的区别越来越小，其内容更加交融，口腔医学无疑已成为大医学不可分割的重要组成部分。因此，口腔医学的发展将有利于生物医学模式向社会－心理－生物医学模式的变化，更有利于提高人类的口腔及身心健康。

口腔医学的起源，有史可考的年代是非常久远的。我国现代口腔医学经过几代人漫长而艰苦的跋涉，已逐步形成了一门生机勃勃、具有中国特色的独立学科，不仅能很好地服务于社会大众，解除患者的疾苦，而且其部分研究项目亦已跻身世界先进水平的行列，为整个口腔医学再上新台阶，全面登上国际学术交流舞台起到了良好的示范作用。

21 世纪已经到来，人类开始向最为深奥的生命科学进军。我坚信中国口腔医学工作者也将责无旁贷地担负起这一重任，此时本书的出版发行则更有意义，故乐以为序，并来贺忱。

朱希涛

2000 年 8 月 10 日

前　　言

STOMATOLOGY

CHINESE

在步入新千年之际，人民卫生出版社决定出版大型专著《中华口腔科学》，属于该社出版的“中华临床系列参考书”之一。旨在全面系统地介绍口腔医学的基础与专业理论，并介绍口腔医学的各种医疗技术、临床经验及国内外最新研究成果和进展。主要为口腔医学的医疗、教学、科研人员提供一部全面系统的有科学性、先进性、权威性、理论与实践兼备的专著。

本书聘请了我国海内外专家211人参与撰写。全书分上、中、下三卷，内容包括口腔医学专业基础理论与临床实践两大部介。上卷为基础理论部分，以各介支学科为篇，有18篇、141章；中、下卷为临床部分，以疾病介类与诊断技术为篇，有25篇，225章。全书共43篇，366章，约800余万字，图2800余幅。

书中内容取材以国内资料为主，辅以国外先进资料，力求共既具有中国特色，符合我国国情，又能与本学科的国际发展同步，反映出最近50年口腔医学的最新成就。力求结合作考的临床经验、科研成果、教学心得和在国外参观、考察的体会而编写。编写格式虽有统一要求，但备篇内容有所侧重，写作行文，备具特色。为了便于读者阅读，尽量保持各章节的系统性、完整性，故有的部介略有必要的重复。

本书作者在十分繁忙的日常工作情况下，抽出大量时间，不辞辛劳，倾注全部精力，夜以继日，为本书编写工作作出巨大的努力，使这部巨著在不长的两年时间里即脱稿，并完成了出版准备工作。在组编、撰稿、审定、出版等方面都得到了人民卫生出版社领导和编辑们的指导和帮助，并得到了四川大学华两口腔医学院的大力文特，特此一并表示衷心感谢。

编著如此大型专著，工作十介艰巨，由于经验和能力实在有限，其中不足与缺点甚至错误之处在所难免，希望读者勿吝指正，谨致谢意。

王翰章

2000年7月于成都

中华口腔科学

吴阶平题



目　录

CHINESE STOMATOLOGY

上　卷

第三篇 口腔组织胚胎学/主编 贾问炬 (101)



第四篇 口腔颌面颌部应用解剖/主编 皮昕 刘松筠 (149)

第六篇 口腔病理学/主编 周志瑜 (307)

第七篇 口腔微生物学/主编 刘正 (407)

第八篇 口腔生态学/主编 周学东 （467）



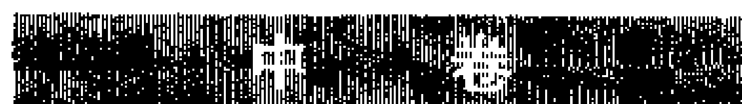
第十三篇 口腔医学美学/主编 陈扬熙 (845)

第十四篇 口腔材料学/主编 陈治清 (935)

第十五篇 口腔药物学/主编 曾光明 (1063)

第十六篇 口腔设备学/主编 张志君 (1159)

第十七篇 口腔颌面检查诊断/主编 雷荀灌 (1251)



绪　论

口腔医学是现代医学中的重要内容之一，也是生命科学中的组成部分，是应用生物学、医学、工程学及其他自然科学的理论和技术来研究和防治口腔及颌面部疾病的专门医学科学。由于它对保护人们健康起着重要作用，因此很久以来其内容就在医药卫生事业发展中占有重要的地位。

一、口腔医学的内涵

口腔医学（stomatology）一词虽由来已久，但究竟何时、何国、何人首先提出，尚待进一步考证，我国汉代张仲景曾著《口齿论》，可能是我国最早使用口齿一词的人。19 世纪国际上已有口腔医学之称。1928 年华西协合大学在成都建立华西协合大学附属口腔病院，这是我国最早使用口腔一词建立的医疗机构。1949 年中华人民共和国成立后，对于高等医药院校进行了重新调整与布局，将牙医学统一更名为口腔医学。这不仅只是单纯名称的更改，而是将学科的内涵和教育范围加以扩大，如对高等口腔医学教育指明其培养目标是使受教育者具有全面、系统的现代医学基本理论知识及口腔专业知识，也就是使其首先是医学生，然后是口腔医学生，使口腔学科与医学各学科保持更为密切联系，丰富了口腔医学的内涵。经过半个世纪的实践与发展，使其形成了有别于欧美等国家的牙医学体系，而具有中国特色的口腔医学体系。

口腔医学的内涵，不同的国家有所不同。我国的口腔医学所涉及的一些学科相对西方一些国家更为广阔。它包括了牙医学全部内容及颌面部疾病的防治和医学中有关学科的内容。概括起来，除包括一般医学基本内容外，还有其较为广泛的专业基础理论和临床实践的各种专门学科。其中有口腔生物学、口腔颌面解剖学、口腔生理学、口腔微生物学、口腔生态学、口腔生物化学、口腔组织与胚胎学、口腔病理学、口腔免疫学、口腔分子生物学、口腔生物力学、口腔诊断学、口腔影像学、龋病学与牙体非龋性病学、牙周病学、牙髓根尖病学、口腔粘膜病学、牙颌畸形学、面定义齿修复学、可摘义齿修复学、口腔种植学、口腔修复技术与工艺学、牙与牙槽外科学、口腔颌面损伤学、口腔颌面肿瘤学、颞下颌关节病学、颌面部神经疾病学、涎腺病学、先天性唇裂、腭裂、面裂治疗学、口腔颌面部畸形整复外科学、口腔颌面综合征、儿童口腔病学、老年口腔病学、口腔预防与社会医学、口腔颌面麻醉学、口腔材料学、口腔药物学、口腔设备学、口腔医学信息学、口腔护理学等。

由于社会、心理、环境、行为等因素对口腔疾病的影响越来越明显。口腔医学已不只限于一个科、一个患者，而是面向社会、群体以及从社会、环境角度来认识口腔疾病的发展。现代医学科学不断向纵深发展，生命科学由细胞水平进入亚细胞分子水平，分子生物学成为口腔医学研究主导技术。在微观上进入更深的层次，以揭示疾病的本质，从局部整体、器官整体和整个机体以及社会环境综合分析来研究疾病的规律。学科也在不断的分化，但同时又不断的综合，产生新的边缘学科，如口腔颌面外科学、口腔修复学与口腔材料学结合产生了口腔种植学；口腔修复学与口腔生理学结合产生了殆学；口腔颌面外科学与正畸学结合产生了正颌外科学；口腔生物学与口腔微生学结合产生了口腔生态学；口腔颌面外科学、正畸学、耳科学、儿科学、心理学等相结合产生了唇、腭裂的序列治疗学等。

在口腔医学研究方法方面，由于科学研究工作飞跃的发展，口腔医学的研究手段也不断提高。如许多新技术、新设备不断涌现并用之于口腔组织胚胎学和口腔病理学的研究。诸如免疫细胞化学、免疫电镜、单克隆技术、核酸分子杂交及分子重组与基因工程等。采用扫描电镜（SEM）技术对早期釉质龋表层的研究，用基因工程构建变形链球菌 GTase 过度表达株和 GTase 基因缺陷型突变株，并对此两株变形链球菌的特征进行研究；用羟基磷灰石柱层析法比较变形链球菌、乳杆菌和粘性放线菌的粘附能力。髓细胞培养是牙髓生物学研究的基础，每一个环节都可能影响培养质量，采用组织块

法和 DMEM 法较为理想。采用荧光分光光度法检测人牙髓组织中亚硝酸根（NO_2）的含量以间接了解 NO 含量。采用骨形成蛋白复合羟磷灰石盖髓诱导牙本质形成。采用流行病学调查方法了解口腔疾病在个体与群体中的发病情况，如对牙周病的流行病学调查对于进一步了解牙周病的自然病程，发现牙周病的危险因素有着重要意义。我国在口腔医学工作中，由于单克隆抗体、ELISA、PCR、核酸分子杂交等分子生物学先进技术的不断引人，牙周微生物学的研究也步人与国际接轨，如采用棋盘式 DNA-DNA 杂交技术检测国人健康者与快速进展性牙周炎患者龈下细胞分布情况的比较。采用对 B 淋巴细胞、浆细胞有关抗原、抗体参与的体液免疫在青少年牙周炎致病中的重要作用和 LgE 介导的超敏反应，研究牙周病的发病机制。采用新的分子生物学手段对牙周组织的研究，如用 PCR 检测牙周炎和正常龈组织的 IL-Lα 基因表达。利用引导性组织再生治疗牙周病，如国产的屏障膜。利用定位根尖片数字减影技术观察治疗后牙槽骨的变化。采用银染 PCR-SSCP 方法分析口腔癌发生发展过程中 p53 高频外显子的突变情况及其在不同病变程度组织中的分布情况，来研究口腔癌前病变。增殖细胞核抗原（PCNA）指数、银染核仁形成区（Ag-NoRs）和 5-溴脱氧尿苷（Brdu）阳性细胞率皆为反映细胞增殖状态的指标。对口腔癌前病变诊断与治疗上，采用甲苯胺蓝染色对白斑癌变和上皮异常增生的染色阳性率明显高于上皮单纯增生。复方绞股蓝可推迟白斑出观时间并降低白斑的出现率。在研究复发性口疮中，观察氧自由基可使生物膜等富含多价不饱和脂肪酸的结构以连式反应产生大量的脂质过氧化物（LPO）而使生物膜氧化损伤，通透增加，细胞内环境紊乱，细胞水肿、溶解。口腔扁平苔藓（OLP）的免疫病理机制是研究的热点。用原子发射光谱仪定量分析乳牙牙体组织的元素含量，与成人恒牙对比。采用染料渗透法体外观察医用高分聚合氮脂 MPV-03 对乳牙喇叭口状根尖孔的密封效果；用放射免疫分析法和免疫组织化学法检测生理性根吸收乳牙牙髓中前列腺素 E_2 的含量和分布。对探讨涎腺腺样囊性癌（ACC）中肌上皮细胞的来源和此癌的组织发生，用 ABC 免疫组化法证明 ACC-2 和 ACC-3 细胞系细胞能在体外不同程度地表达肌上皮细胞特有的 S-100 蛋白、肌动蛋白和肌浆球蛋白成分。应用 20-甲基胆蒽成功诱发出小鼠下颌下腺纤维肉瘤。采用^{32}磷（^{32}P）玻璃微球（^{32}P-GMS）作为介入放射性治疗药物，采用集落形成试验，观察^{32}P GMS 联合加热或化疗药物对人舌癌 Tca8113 的作用。磁性微球是在药物微球中加人具有磁响应性的物质，将磁性药物注人组织内，在肿瘤外部施加有效强度和梯度的外磁场，使磁性药物固定于肿瘤组织内，药物以控释的方式从载体中释放出来。对于颌面肿瘤的诊断方法，除 B 超、CT 已在临床应用外，三维 CT 磁共振成像（MRI）也已开展，在口腔颌面损伤研究中也采用一氧化氮（NO）生物学研究方法，因为 NO 是一个小分子内源性活性物质，对体内多种生理、病理过程具有调节作用，包括促进组织急性炎症反应，参与组织损伤和伤口愈合过程。如通过软硬组织贯通伤动物实验模型，观察创伤愈合过程中一氧化氮合酶（NOSs）分布和细胞定位的免疫组织化学研究。采用修复体的生物力学研究，深人认识修复体的应力形式。采用计算机辅助全口义齿设计；采用电脑模拟系统研究全口义齿修复中的侧貌重建。综上所述，采用了先进的研究方法与诊疗技术，使我国口腔医学水平不断地向前发展。

二、口腔医学历史与进展

现代的口腔医学是由古老的牙医学逐渐发展而来的。在公元前 14 世纪，我国商朝武丁时代（公元前 1324～1266）的殷墟甲骨文中和我国最早的医书《内经素问》中，以及埃及 Ebers 所著纸草书（Papyrus）印度医学家纱闻（Sustruta）所著的医书中，皆已有关于口腔、牙齿和牙病与全身关系的记述。后来古希腊的 Hippocrates（公元前 5 世纪）和罗马的 Celsus、Calen 等的著作中对于牙医学方面的描述已比较详细。如 Hippocrates 当时以全身性的疗法治疗牙痛。曾描述了口腔器官的多种疾病。我国汉代（公元前 206 年～公元 220 年）的古书中写有齿落更生、牙的咬合位置、龋齿、牙龈炎、三叉神经痛治疗等。如张仲景在公元 2 世纪所著《金匮要略》中记有用雄黄治疗龋齿，雄黄为硫化砷，这是世界上最早用砷剂治疗牙痛的方法。公元 5～10 世纪，我国隋朝、唐朝和当时的希腊、罗马，牙医学已初具雏形。如隋朝巢元方等所著《诸

病源候总论》(610) 中，就有专章关于牙齿及口唇疾病。如龋病、牙槽脓肿、唇裂等记述。唐朝孙思邈所著《千金方》(652)，记有应用外科手术切开引流术治疗口腔脓肿和对颞下颌关节脱位的治疗。王焘所著《外治秘要》(752) 中，较详细描述了口腔疾病的症状和治疗。在11世纪阿拉伯医生 Abulacsis 的著述中曾描写了当时的各种牙科手术器械。我国宋朝王怀隐等所编《圣惠方》一书中，有口齿、唇、舌等病源及医方的专论。明朝李时珍(1518～1593) 所著《本草纲目》中，记述了不少治疗口腔疾病的药物。吴昆所著《医方考》(1584) 中，记有药物拔牙法。王肯堂 (1549～1613)《证治准绳》和窦汉卿《疮疡经验全书》中，对口腔疾病皆有不少论述。宋 (960～1279)、金 (1115～1265)、元 (1280～1367) 时代在《圣济总录》一书中，对于口腔疾病有许多描述。如李杲提出胃肠病是牙病的病因。内科诊查病人必须先看舌。还有个别病案记载，如严用和在《济生方》(1253) 中记有"内翰洪舜俞，以恶疮生上腭，久不治。稽大夫云此名内疳疮，初发如莲花痔，根蒂小面下垂，及大，治法以勾刀决断其根，烧铁器令七八分赤，烙之以止血。次以雄黄轻粉、粉霜、香白芷、……等为散，致其上。令病人侧卧，以槐枝作枕，支其牙颊间，毋使口合。一两时许，疮瘢定，令病者自便"。

至16世纪，法国人 Ambroise Darè，在他的著作中描写了拔牙的适应证和技术，还描写了当时他用的牙科器械，并附有画图。法国的 Pitere Fauchard (1678～1761)，他是著名外科学家，也是口腔病医学家，他在1728年出版一本专著《牙外科学》(Le Chirurgien dentists) 中首次为牙医学建立了一个严格、完整的系统，并以许多当时新的方法充实包括修复在内的内容。当时牙科在外科领域内，从业者称之为牙外科医生，至今西方牙医学博士学位仍称为牙外科博士 (doctor of dental surgery, DDS)。在18世纪末，欧洲已有受过系统医学教育而从事牙医专业的人员。至19世纪，无菌术、抗菌术和笑气麻醉及乙醚麻醉等应用于拔牙及颌下肿瘤切除手术等，促进了牙医学进一步发展。如美国牙医生 Horac Wells (1815～1848) 于1844年首先使用笑气麻醉拔牙，随后 William Thomas, Green Morton (1819～1868) 于1846年首先采用了乙醚全身麻醉行颌下部手术。他们也是上述两种麻醉药物的发现人。以后伦琴发现X线(1895)，W. D Miller (1853～1907) 和他的学生 Koch 找出多种与龋病有关的细菌，提出细菌发酵成酸致龋齿发生的"化学细菌学说"，G. V. Black (1836～1915) 创立的窝洞制备原则。奴佛卡因(Novocain) 的问世 (1905) 等，以及机械专业、电子工业的发达，使医用牙钻机由脚踏、电动、气动到超速涡轮牙钻，促使了牙医学理论和技术不断发展和改进，尤其在两次世界大战中，对牙医学和口腔颌面外科的需要与重视，使其得到了更迅速的发展，不断允实了牙医学的内容和范围，逐渐形成了现代的口腔医学。Hayden 和 Harris 于1839年在美国创建了巴尔第摩牙医学院 (Baltimore College of Dental Surgery)，可能这是国际上最早的牙医学院，随后1881年俄国在彼得堡也创办了牙医学院。Greene Vardiman Black 是一位杰出的口腔修复学家、口腔外科学家，也是口腔医学教育家，美国牙医学界称其为现代牙医学之父。俄国的口腔医学教育家 A. K Limberg 主张牙医学教育必须以广泛医学教育为基础。以后英、法、德、日相继成立了牙医学院校。

我国现代口腔医学，至20世纪初才逐渐发展起来。加拿大学者 Ashely Woodward Lindsay (1884～1968) 1907年来华，将现代高等牙医学教育传至我国，他医术精湛、学识渊博、并富有管理才能。他主张办牙医高等教育，以预防医学为主，推广现代治疗和修复工作，重视基础理论研究，主张培养的人将来做医学家，不做匠人。他强调教学计划高起点，重视素质教育，实行严格淘汰制。所培养的学生，后来多为我国口腔医学教育事业的主要力量和国内外知名的学者。如我国著名的口腔医学家和教育家，毛燮均教授、陈华教授、夏良才教授、邹海帆教授、朱希涛教授、张锡泽教授、魏治统教授、肖卓然教授和整形外科学家宋儒耀教授等。1911年在华西协合大学创建牙科，1917年改建为牙科系，1919年扩建为牙医学院，学制7年，后授博士学位。该校1928年建立附属口腔医院，1951年华西协合大学改为华西大学，牙学院改为口腔医学院，1985年更名为华西医科大学口腔医学院，2000年更名为四川大学华西口腔医学院。1932年上海震旦大学医学院设立了牙科系，1952

年与上海牙医专科学校合并，成为上海第二医科大学口腔医学系，于1987年改为口腔医学院；1935年南京中央大学医学院设立牙医本科及专科。1954年合并为第四军医大学口腔医学系，1989年改为第四军医大学口腔医学院。1943年北平大学医学院创建齿学系，1950年改为北京医学院口腔医学系，1985年更名为北京医科大学口腔医学院，现为北京大学口腔医学院。1960年湖北医学院建立口腔医学系，1993年更名为湖北医科大学口腔医学院，现为武汉大学口腔医学院。1950年根据卫生部高等院校教材编审会议精神统一了口腔医学名称，全国各地的牙医系、牙科相继改名为口腔医学系、口腔医学院、口腔科。1954年高等教育部、卫生部在北京联合召开全国高等医学教育会议，决定按照苏联口腔医学教育组织机构，设立口腔内科学、口腔矫形学和口腔颌面外科学三个教研室。在此次会议上通过了口腔医学专业教学计划，确定了各门课程教学大纲及教材编辑委员会名单，于1956年卫生部颁发了审订的口腔医学专业各门课程的教学大纲。为适应改革需要，四川医学院口腔系、北京医学院口腔系、上海第二医学院口腔系、第四军医大学口腔系等四所口腔系从原十几个分科各自调整合并为三个教研室。从牙医系更名为口腔医学系、调整体制、学制、扩大招生，统一了办学模式，确定了口腔医学生与医学生等同的培养模式。这四大口腔医学系的建立，成为近半个世纪以来我国现代口腔医师的摇篮。几所教学医院相继设置了口腔颌面外科住院病室，密切了与医学的关系，充实了业务的内容，扩大了服务范围。在改革中，重要的是从牙医学改为口腔医学，这为日后的发展、建立有中国特色的口腔医学教育体系奠定了基础。

十年动乱期间，全国所有院校停止考试招生，至1977年才在成都召开全国高校口腔医学教材会议，标志着我国口腔医学教育的复苏。随即四川医学院口腔系、北京医学院口腔系、上海第二医学院口腔系、第四军医大学口腔系、湖北医学院口腔系重新开始招收5年制本科生，1980年，又改为6年制，以后有的又改为7年制。1981年，国务院开始批准口腔医学授予医学博士学位单位及导师名单。为了解决我国口腔医学专业人才需求与培养之间的矛盾，尽快发展口腔医学教育，不少高等院校纷纷建立或恢复口腔医学专业，如天津医科大学、佳木斯医学院、中山医科大学、南京医科大学、哈尔滨医科大学、白求恩医科大学、浙江医科大学、山东医科大学、广西医科大学、河北医科大学、中国医科大学、遵义医学院、昆明医学院、江西医学院、暨南大学、首都医科大学、安徽医科大学、福建医科大学、大连医科大学、兰州医学院、河南医科大学、上海铁道大学、皖南医学院、泸州医学院、湖南医科大学、山西医科大学、锦州医学院、山东滨州医学院等都建立或恢复了口腔医学系。经过蓬勃的发展，我国高等口腔医学专业院系从原来只有5所，发展到34所，并且有44所中等卫生学校相继设立了中级口腔医学专业。1984年10月卫生部在成都召开了全国口腔医学教育研讨会，因为当时我国的口腔医学教学计划基本上还是学习苏联所形成的模式，不但不能适应当今口腔医学发展的趋势，反而阻碍了我国口腔医学教育和各专业学科的发展。这次会议研讨了口腔医学教育的模式、培养目标、学制、课程设置及教学方式等问题。提出为了适应我国口腔医学事业的发展，要多层次、多规格、多形式办学。随之，提出3、5、7学制。并提出根据各校的人员梯队、科室设置、设备状况、研究机构和招收研究生状态，建立医科大学口腔医学院的意见。自1985年起，北京医科大学、华西医科大学、上海第二医科大学、第四军医大学等先后建立了口腔医学院，至1999年全国已有17所医科大学建立了口腔医学院。在此次会议上达成了一致意见：要改善我国口腔医学事业落后现状的首要任务，关键在于大力加强和发展我国的口腔医学教育事业。1998年全国口腔专业统编教材会议上，确定口腔预防医学、口腔解剖生理学、口腔颌面外科学、口腔正畸学、口腔修复学、口腔颌面X线诊断学、口腔组织病理学、口腔生物学、口腔材料学、牙体牙髓病学、牙周病学、口腔粘膜病学及儿童牙科学等13部为高等口腔医学教材。说明口腔医学专业课程设置已得到进一步发展。在21世纪到来的前夕，我国口腔医学教育已初步形成了有中国特色、完整的教学体系。

1951年，中华医学会口腔科学会成立。于1963年10月在成都、1978年在西安、1984年5月在南京、1988年10月在贵阳、1992年5月在北京召开了5次全国口腔医学学术大会，并于1996

年11月在北京召开了中华口腔医学会成立大会暨第六次全国口腔医学学术会议。口腔医学发展壮大已成为与医学并列的一级学科。我国口腔医学出版事业也取得了很大成绩，从20世纪40年代《华大牙医学杂志》、50年代初《中华口腔科杂志》后改为《中华口腔医学杂志》起至1999年全国已有20余种口腔医学期刊出版。在50年的发展中，我国口腔医学和医学各学科始终保持着密切联系，有的是相互渗透，交织发展，更加丰富了口腔医学的内涵，形成了有别于欧美、日本等发达国家牙医学的具有中国特色的口腔医学体系。

三、口腔医学的现代成就

20世纪，医学科学和生物学的发展，深刻地促使口腔医学的进步。50年来，我国口腔医学得到很大的发展。目前我国已有34所高等院校设立了口腔医学专业，已培养了数万余名高级口腔医学专业人才。

在科学研究方面，分子生物学的研究工作已经渗透到口腔医学领域各学科。有关组织病理学、超微结构及细胞动力学的观察，各种免疫组化技术的应用，生物力学、材料学、细胞生物学、药理毒现学等的研究，进一步提高了对龋病、牙周病、非龋性牙体病、粘膜病、肿瘤等的发病机制、诊断、治疗以及修复的效果。

应用电子探针、电子微区衍射能谱和高分辨电镜手段，对自然龋和人工龋晶体结构的脱矿、再矿化及钙磷分布的研究，发现龋的破坏从轴柱中心开始，是因晶格点隙紊乱和原子消失之故。掌握了分离和鉴定致龋菌的技术，对其生物化学、生理学的特征及遗传性能进行了研究。采用变链菌C血清型活菌进行的抗变链菌单克隆抗体制备的成功，为人工被动免疫防龋的研究奠定了基础。高效价的特异性抗变链菌抗体可有效地抑制菌斑形成，而达到防龋的目的。分离变链菌质粒，发现质粒DNA的消除可以使菌斑致龋力下降，采用分子遗传学DNA重组技术，成功地进行了米勒链球菌基因库的构建。基因库是分离和纯化与龋病有关的特定基因的有效手段，通过研究基因的表达和调控，有助于寻求控制龋病的方法。随着生物力学、材料学和龋病病理学研究的深入，窝洞的设计得到了改进。突出强调从洞型设计到制洞每一具体步骤、操作，都必须以保存牙体组织为出发点。

牙周细菌致病力的研究表明，多种牙周病优势菌均可产生内毒素脂多糖，破坏牙龈成纤维细胞线粒体膜，对体外培养的人牙龈纤维细胞的生长繁殖有抑制作用。牙周炎病程中有各种免疫成分参与。应用单克隆抗体对牙周病损龈组织中T细胞亚群的免疫组化分析，发现成人牙周炎组织中T淋巴细胞显著高于健康组。体外破骨细胞培养工作研究的成功，为研究骨吸收机制提供了先进的手段。前列腺素E_2和白细胞介素-1可能是牙周炎骨吸收的介导因子。对龈沟液抗牙龈类杆菌抗体水平的测定可为牙周病活动期的诊断指标。应用牙体牙周组织受力时的三维光弹模型及三维有限元模型分析，检测牙周膜在各种负荷下的应力分布，以及牙周病患者的咬合关系、颞下颌关节、肌电等检查，发现牙周病患者多有超、覆殆值异常、殆干扰、肌功能异常，因此认为牙周炎与咬合的关系密切，牙松动是炎症和异常殆因素的结果。随着病因学研究的深入，我国牙周病的防治工作，对洁治、调殆、手术等常规治疗赋予了新的内容，并在细菌病因学的影响下，拓宽了药物治疗的范围。

对口腔粘膜病研究方面，用分子生物学和细胞生物学技术，对扁平苔藓的研究发现细胞介导的异常免疫反应是其重要发病机制。对白斑已从流行病学调查深化到癌变的追踪观察与早期诊断手段的研究。应用甲苯胺蓝染色、局部贴敷血卟啉光敏检查和脱落细胞电镜观察三种方法进行综合分析，提高了诊断准确性。在探索复发性阿弗它性溃疡的发病机制上，注意到免疫过程对其起到的重要作用；在研究其微循环与血液流变学状态，表明复发性阿弗它性溃疡与微循环关系密切，有关微量元素对其影响探讨也颇深人，因此对其用补充微量元素治疗，可收到一定的效果。对于复发性阿弗它性溃疡，应用免疫治疗，如人体转移因子、左旋咪唑、胎盘脂多糖、灵菌素及厌氧体菌苗等亦有一定的疗效。

运用磁共振影像对健康人颞下颌关节及翼外肌运动的观察，对认识正常颞下颌关节运动生理、磁共振影像特征及对颞下颌关节病的诊断有一定参考价值。颞下颌关节的基础研究工作逐步由宏观走向微观，由静态走向动态。关于其生长发育的研究，对其微血管造影观察、下颌运动轨迹和其边缘运动的分析，颞下颌关节盘组织学、组织化学和超微结

构的观察，正常关节腔造影的观察和正常颞下颌关节在内窥镜下的表面结构的观察等一系列的研究，提高了对颞下颌关节的胚胎发育、解剖形态、生理功能等方面的认识，为进一步研究颞下颌关节疾病，提高对其诊断和治疗水平，起了很大的作用。通过实验及临床应用完善了颞下颌关节内窥镜检查的应用技术，确定了其内窥镜检查的正常解剖图像和病理图像，尤其对了解颞下颌关节内紊乱证的特征，对颞下颌关节病的研究有着重要意义。我国对于颞下颌关节强直的治疗，也取得了较好的效果。肋骨-肋软骨重建关节后转归的动物实验研究，发现移植的软骨端最终形成了新的髁突，并有类似关节囊的结构包绕和咀嚼肌附着。但对临床病人，还需进一步追踪观察其颞下颌关节重建后的远期情况。

随着生物力学的研究进展，以其原理对口腔正畸矫治力对牙颌面组织作用，作了大量研究。利用全息激光干涉法对快速扩大牙弓及颌外支抗、口外力作用的矫形力，对颅骨各部位的应力分布，以光弹实验技术和有限元分析法对牙受矫治力后在牙周组织内移动过程中的应力分布，进行了定性、定量和图像分析研究。矫治力生物力学特点的研究成果，进一步提高了临床的矫治水平。对于移动牙周组织变化，观察了一些外加因素对牙移动速度影响，如用前列腺素、超声波、微电流及一些中草药加速矫治力移动的实验。还对牙移动过程中血供及血管变化以及破骨细胞、成骨细胞的变化作了大量研究工作。我国在牙移动生物学研究方面已取得了一定成果，现正迈向分子生物学水平，探索一些能加速牙移动方法和骨改建的机制。采用方丝弓、细丝弓矫正技术和功能性矫正器使错𬌗畸形的矫治水平普遍提高，后者特别是在儿童生长发育的骨性畸形，先使用功能性矫正器矫正颌骨关系，再结合固定矫正器矫正。在我国，磁力正畸也已得到关注。

由于固位方法的改进和新材料的出现，牙冠大面积缺损的修复，有了很大的进步，如用桩钉的牙本质钉作为主要面位体，在其上制作金属或复合树脂核，再在核桩基础上完成人造冠修复，这就扩大了螺纹钉和螺纹桩的应用范围。国产的化学面化、光固化复合树脂材料和光固化器，其质量在不断提高。酸蚀—复合树脂粘结技术的适应范围逐渐扩大，开展了贴面、桩核冠、断牙再接、牙周夹板和粘结桥等修复方法。采用硬质树脂贴面或瓷贴面技术，或直接用光固化复合树脂修复釉质发育不全、四环素牙等变色牙和畸形牙，效果良好。用有限元法分析下颌后牙双端固定桥受载的应力分布，发现当固定义齿受力时，牙槽骨的主应力主要是压应力，根尖部的应力较高，固定桥连接应力集中。应用光弹性应力分析方法发现，固定桥基牙牙槽骨的高度减低至正常高度1/2时，其牙周支持组织的应力显著增加，但多基牙固定桥使基牙连为一整体，有多方制动作用，其应力分布对基牙十分有利。为了客观评价总义齿的组织咀嚼效能，采用吸光度法和微机EMG处理系统对总义齿患者的咀嚼效能和颞肌、嚼肌肌电变化进行了定期测试和定量分析。在可摘局部义齿固位与稳定原理研究中，认为局部可摘义齿的主要固位力之一为摩擦力，其表现为弹性卡抱、制锁和相互制约等三种状态。稳定是指义齿在行使功能中无翘动、下沉、摆动和旋转。为了维持稳定，可采取抗衡和消除支点的措施。采用光弹应力分析研究证明，𬌗支托凹的合理斜度为其底部形成应预备成与基牙长轴垂直线呈20°左右夹角斜坡。随着种植材料的进步，种植技术的改进，种植体形态和种植效应的探索，促进了种植义齿的发展。目前采用多种形式的上部结构，有面定式的、可卸式的，也有采用覆盖式的，还有采用磁性固位的，和使用永磁体，可磁化的低矫顽磁性合金附着体。在修复技术方面，由于非贵金属高熔铸造技术应用，排牙与基托蜡型制作技术的提高，塑料成型工艺的改进，瓷修复和硬质冠桥树脂修复等新技术的开展，促进了我国口腔修复学的发展。口腔修复学引进生物力学的研究方法，采用光弹应力分析法、电测法、有限元法、激光全息干涉照像法、光𬌗法等，可观察到义齿、基牙及牙槽嵴受力后的变化，据此可分析各种修复体设计的合理性，不仅提高了修复体的功能和强度，更重要的是减少或消除了修复体对基牙、牙槽嵴的损害。

我国口腔材料事业得到了迅速的发展，近些年粘合剂及复合树脂是研究的热点，如EB、TM化学固化复合树脂、SMC-1化学固化双糊剂及H-18超微填料化学固化复合树脂，后牙用的高强度复合树脂、VLC-1型可见光聚合树脂、SMV-1型可见光复合树脂、PM可见光聚合牙粘合剂、VLC-OA正畸粘合剂、EM牙釉质粘合剂、DPR牙本质-牙

釉质粘合剂的研制。粘结界面的研究，如有关粘合材料复合树脂、牙釉质、牙本质、牙骨质与遮色剂之间的粘结界面情况和有关聚甲基丙烯酸酯贴面与复合树脂、不同复合树脂之间、复合树脂与牙釉质以及光固化树脂与热压固化树脂之间的材料界面粘结状况等的研究有了很大的进展。口腔种植学的迅速发展，口腔种植材料的研究日趋深入和成熟。研制的材料有生物活性玻璃陶瓷、羟基磷灰石陶瓷、复合生物陶瓷、钛羟磷灰石玻璃复合体等。还有复合型的生物陶瓷种植材料，如热等离子喷涂金属-陶瓷厚层多孔复合种植体，瓷层在纯钛种植体表面，牛骨形成蛋白与合成的羟基磷灰石复合的活性胶原磷灰石复合材料等。特别是对种植体-骨界面的基础研究已取得较大的成果。其他研制的金属材料，有镍钛形态记忆合金、中熔铸造合金、银汞合金、烤瓷非贵金属铸造合金等。医用硅橡胶的口腔应用，已由缩合型发展为加成型，和在口腔印模及颌面部植入，颌面赝复以及基托衬垫方面等的应用。

我国口腔颌面部医学影像检查技术已由拍摄牙片、颌骨平片，发展应用体腔摄影、前面体层摄影、头影测量及多轨迹体层摄影技术对口腔颌面部各部位多种疾病进行检查。CT对颌面部深部软组织肿瘤的检查有绝对的优势，可根据病变CT值密度的均匀性、病变影像学形态特征和增强效应三者综合分析，对病变的囊实性、良恶性进行判别。已将CT扫描三维成像技术用于颌面部外伤、畸形的检查，可以达到与解剖学测量近似的准确度，提高了对病变的判断和拟定手术方案的正确性。将磁共振技术应用于颞下颌关节内紊乱证的检查，可以非常清楚地显示关节盘的影像。计算机图像处理技术的应用，运用伪影色、边缘提取、三维图像重建等多种技术对X线片进行处理，提高了对颌骨肿瘤的诊断水平。对超声声像图亦进行了计算机图像处理，明显提高了图像质量，可将原声像图难以显示清楚的细微结构显示出来，对辨别良恶性肿瘤有一定参考价值。我国于20世纪80年代初开始将灰阶超声用于涎腺病变诊断，将腮腺造影与超声检查进行对比分析。应用核素检查方法，如用^{99}锝闪烁扫描对腮腺功能进行研究。在口腔颌面部开展了介入放射学，在经股动脉插管超选择性颈外动脉分支系统数字减影血管造影检查的基础上，开展了对口腔颌面部血管瘤的栓塞治疗和晚期恶性肿瘤的动脉灌注化疗和各种带药微球栓查治疗等。

我国对口腔颌面损伤的处理方面已积累了很多经验，如对下颌骨骨折的处理已有一套正确复位牢靠固定的方法，固定器材有了较大的改进，微型纯钛夹板、动力加压夹板已用于临床，使单颌骨固定可靠舒适，并有较好组织相容性，为早期功能训练，保持口腔清洁创造有利条件。

对于口腔颌面部肿瘤的基础及应用基础研究已有显著进展，1981年我国首次建立了一株舌磷癌细胞系Tca8113。随后，相继建系有颊粘膜鳞癌BcaCD885、腭腺样囊性癌Acc_2、腮腺腺样囊性癌Acc_3、舌下腺腺样囊性癌SAcc83，以及腭粘液表皮样癌MECL等。在此基础上，还获得了ASC_5抗舌鳞癌单克隆抗体。在癌前病损的逆转或阻断研究中，局部粘膜下注射硫代脯胺酸，被诱发的粘膜癌前病损可以逆转。局部涂抹维甲酸加局部注射硫代脯胺酸，能更有效地阻断癌变。口腔癌癌基因的研究中，已证实在口腔癌中存在着C-Ha-ras、C-Ki-ras及Cmye等癌基因。应用DNA扩增技术，我国首次证实C-Ha-ras癌基因第十二位密码系的点突变，可能是口腔癌癌基因被激活机制之一。生物疗法研究中，我国已能在实验室制备口腔癌的淋巴因子激活杀伤细胞（LAK细胞）、肿瘤浸润淋巴细胞（TIL细胞）和H-口腔癌患者淋巴结中获取有效的引流淋巴结淋巴细胞（DNA细胞），这些细胞对舌鳞癌Tca8113均有明显的抑瘤效用。微量元素与口腔癌的关系研究中，应用Tca8113细胞系作为靶细胞，硒（Se）对其有明显抑制作用。我国口腔颌面恶性肿瘤治疗的生存率已与发达国家相近，个别肿瘤还有高于国外的报道，如舌癌在我国的5年生存率为53.9%～78.5%。根治性外科与功能性外科已获较广泛重视，早在20世纪50年代开展的联合根治术，70年末开展的颅颌面联合切除术，增加了晚期恶性肿瘤患者治愈的可能性。冷冻、激光、中药、微波加热联合化疗、瘤内及瘤周注射厌氧棒状杆菌联合化疗等有选择性的使用都起到了很好的作用和效果。对于蔓状动脉瘤、中心性血管瘤和其他出血较多的颌面肿瘤手术采用经导管选择性动脉栓塞术作为术前辅助治疗，扩宽了手术的适应证并取得好的效果。

对于先天性唇裂与腭裂的病因问题，我国学者

进行了大量工作。有的用严格的系统配对法，深入讨论了妊娠初期高危因素与唇腭裂发生的关系；有的以醋酸地塞米松为致畸药物诱发远交系 NIH 系小鼠胚胎腭裂；有的研究对腭裂小鼠动物模型组织发育的微机图像作了分析，发现 DEX 作用组小鼠的颅面系统发育失调；有的对组织细胞内环-磷酸腺苷及前列腺素 E_2 浓度变化对 A 系腭裂小鼠腭、舌、下颌的影响，进一步探讨了糖皮质激素诱发 A 系小鼠腭裂的可能原因。对唇腭裂治疗强调综合序列治疗，由口腔颌面外科、正畸科、修复科、耳科、儿科、心理及语音学家组成唇腭裂治疗组。患儿出生后即向其双亲提供咨询服务及心理治疗，以后根据不同发育阶段，手术前行正畸矫治，腭裂患儿经耳科检查行鼓室置管术，手术后再行正畸治疗及语音矫治。选用多维 X 线鼻咽腔造影录像，鼻咽纤维镜观察，鼻音计、口鼻腔气流测定，语音频谱分析，超声波诊断等方法测定软腭及咽壁动度、鼻咽腔大小及鼻漏气情况以测定鼻咽闭合程度。唇裂整复手术广泛采用 Millard 法和改进 Millard 法，并注意口轮匝肌的再附着问题，腭裂整复手术，针对不同畸形类型，采用不同术式，为了恢复软腭肌肉环的连续性，实现腭咽闭合功能，重视利用犁骨粘膜瓣，松解腭腱膜，使软腭充分后退的问题。

由于对皮肤血液循环的进一步认识，我国已应用带有肌肉皮肤血管的各种肌皮瓣修复颌面部大型组织缺损，如胸锁乳突肌肌皮瓣、胸大肌肌皮瓣、背阔肌肌皮瓣等。由于显微血管外科技术的迅速发展，各种吻合血管的游离皮瓣、肌皮瓣、复合组织瓣也相继应用于修复颌面部组织缺损。其他常用的还有带肩胛下血管的背阔肌皮瓣、带旋髂浅血管的下腹部皮瓣、带乳房内动脉的三角皮瓣，还有带邻近骨组织的复合肋骨、髂骨皮瓣等。在骨肌皮瓣的血供研究中采用了骨扫描、核素计算、荧光强度测定、X 线摄片观察方法，对预测软组织瓣的活力及骨组织的血运提供可靠依据。在骨移植方面，采用异体脱矿骨移植、复合异种骨移植、羟基磷灰石及玻璃陶瓷人工骨、钛合金支架与自体骨联合移植等。应用同种异体骨，在移植前采用冷冻法、冷冻干燥法、脱矿法作免疫处理，使移植骨能完成骨诱导而达到骨重建，异种骨，如小牛及猪骨，研究证明新牛骨脱蛋白、脱脂及脱水处理后与自体骨髓形成复合异种骨移植可以达到满意的效果。在实验中证明骨形成蛋白（BMP）与羟基磷灰石结合应用具有广阔的应用前景。对面部畸形的整复，如皮肤美容、隆鼻、重睑、除皱、皮肤磨削等作了大量的工作，应用皮肤扩张器修复颌面部畸形也取得一定的成绩。

我国现代的正颌外科虽然起步较晚，但已得到迅速的发展。在基础研究工作主要集中在颌骨血供问题，如应用核素、血管铸型、电镜观察等手段探讨上下颌骨的血供和牙髓活力恢复的规律，对 LeFort Ⅰ型截骨术切断腭降动脉、剥离肌肉附着对截骨所造成的血供影响，根据研究的结果提出人体上下颌骨的血供具有多源性的论点。在临床研究中，主要采用计算机和图像处理技术对牙颌面畸形的 X 线头影测量分析诊断、手术方案设计、手术模拟和面形的预测的硬软件研制成功，使我国正颌外科计算机应用已步入国际先进行列。正颌外科的手术治疗已取得令人瞩目的效果。

我国口腔预防保健工作在迅速发展，1981 年世界卫生组织预防牙医学研究与培训合作中心在北京建立，对预防龋病和牙周疾病方法和口腔保健项目管理方面发挥了积极作用。1988 年卫生部批准成立了全国牙病防治指导组和顾问组。目前全国 30 个省市自治区都成立了牙防指导组。我国有关高等院校和中等卫生学校是培训我国口腔卫生人员的正规教育机构。1989 年卫生部、国家教委等 9 个部委联合确定每年 9 月 20 日是全国爱牙日，我国口腔健康教育走上了有目标、有组织、有监测和评价的轨道。分别制定了“2000 年我国口腔卫生保健规划目标（附口腔卫生保健指标）”、“我国农村 2000 年人人享有卫生保健目标评价标准”和全国学生龋病与牙周病综合防治方案，形成了我国口腔卫生保健目标规划体系。

四、口腔医学的未来与展望

我们已经步入了新的千年，21 世纪已经到来。有人预测 21 世纪将是生物学世纪，将是生命科学世纪，因为生物学和医学将是研究生命科学的主要方面。21 世纪也将是以遗传与基因研究为主的分子生物学时代。追溯 20 世纪中叶，由于高分子材料、超速涡轮钻机、全景 X 线摄影技术等的应用，使牙医学得到高速的发展。事实证明所有牙医学的发展都必须借助于医学和生物学研究的成果，这就

很自然地促使了牙医学向着口腔医学发展。如对龋病、牙颌畸形、牙列缺损、牙列缺失、牙周病、口腔粘膜病、口腔颌面外伤、肿瘤、整形以及颞下颌关节病和涎腺病等的研究工作皆取得巨大的进展。在21世纪，医学将作为生命科学大科学中的重要组成部分，而口腔医学将是医学大科学的一部分。所以对威胁人类的重大疾病的研究，如对癌症、心血管病、糖尿病等的研究成果必将影响口腔医学科学的进展。未来口腔医学研究的方法与技术越来越接近于医学科学范畴，有的内容将更加与医学相交织。如防龋病疫苗的研究、牙周病免疫研究、口腔粘膜病免疫研究等皆与医学有关的研究工作是一致的。尤其步入分子生物学的时代，无论基础理论与临床实践的研究工作会是以协作组、多学科为基础的序列性质的研究工作。具体的方面，如口腔保健、龋病预防、牙周病防治，牙、𬌗、颌、面畸形的防治，牙体、牙列修复、材料和技术的发展，种植义齿的疗效，颞颌关节病、颌面肿瘤、畸形缺损等等的防治与整复仍为21世纪所面临的重大研究课题。

21世纪还将是信息时代，信息技术渗透到人类生存的各个层面。现代口腔医学理论与临床技术是与人类工业文明并驾齐驱的，它充分体现了现代科学技术在生物科学、医学科学、材料科学、工程技术、电子科学、社会科学、科学技术方法等领域的光辉成就。如运用人机工程学原理、机电一体化、硬组织加工工程技术，组建了现代口腔综合治疗台以及手术台；运用X线技术、口腔颌面解剖生理及病理学建立了口腔影像学；应用材料工程，研制了各种口腔临床的服务规范，应用近代管理原理和医患行为分析，建立了口腔临床管理体系；应用现代社会人类口腔健康需求、社会综合实力及现代口腔医学的实际水平、进行社会口腔医学资源的配置。这一切充分表明，现代口腔医学是建立在工业文明的科技进步基础之上的，所以它也同样面临步入信息时代必须经历的质的飞跃与发展。

随着信息交流能力不断加强，整个口腔医学界可以分布到一个虚拟空间，医生之间和领域之间的交流十分容易。采用越来越多的科学技术、手段方法解决口腔医学所面临的问题；利用生物工程技术有可能产生抵抗龋病及牙周病的疫苗；利用工业流水线原理改造技术工艺制作室，以其成为类似生产工厂；借助保险业务，可以解决口腔医疗费用的压力；以系统学的理论与方法使人们重新认识牙颌重建在口腔治疗中的意义与目的。集成整合多学科的科学技术、方法是口腔医学不断发展的重要动力。在高度发展的信息社会，虽然口腔疾病仍然是影响着人们健康的问题，但治疗口腔疾病则成为一种传达愉快的经历，如采用无痛技术完成治疗，在治疗中创造一种愉快的氛围，包括通过患者的触、视、听、嗅等感觉，向其传达一种综合的愉快体验，通过一些特定信息技术进行心理行为引导，把患者对治疗的紧张焦虑、无知茫然，转变为松弛、平和、信任和合作，这是未来信息社会口腔医疗技术与服务水平的重要标志。在未来信息社会，由于医生可以充分掌握患者个体、群众信息及必要的背景信息，使医生有能力及时了解患者的口腔健康状况，而不像现在医生只是期待患者通过疼痛这一信号得知发生了什么问题才来就诊，这时所发生的问题常成为不可逆的，如牙齿的病变，往往已伴有口腔咀嚼器官的破坏。另外由于不能充分掌握服务对象口腔健康状态，预防工作只能采用拉网式的群防群治的工作方式，造成人力物力的浪费。在信息社会由于对患者信息的充分占有，可以把口腔疾患消灭在萌芽状态，以最低的社会成本和时间成本完成口腔预防及疾病的早期治疗工作。在信息网络系统中，由于对患者健康问题的了解，并可以利用网络空间及时得到上级医师指导，可以最大限度地避免医疗风险，提高医疗和服务质量。

21世纪科学技术会更加迅速的发展，如新金属材料、纳米材料、复合材料、人工合成医用高分子材料、激光技术、光导纤维、超高速钻机、电子化、自动化、粘结剂、铸造学、显微外科、生物医学工程、组织化学、生物化学、免疫学、分子生物学、遗传学、超微结构等等的大发展都会促使口腔医学的高速发展。在临床工作中，将从现在的纯生物治疗，转变为生物心理和社会医学。总之，21世纪我国口腔医学将会和其他科学学科一样会有质的飞跃，得到极大的发展，面向未来，再接再厉，使我国口腔医学事业，在不断发展中做出更大的成绩。

（王翰章）

参考文献

1. 郑麟蕃，吴少鹏，李辉菶. 中国口腔医学发展史. 北

京：北京医科大学中国协和医科大学联合出版社，1998
2. 王翰章. 中国口腔医学年鉴. 成都：四川科学技术出版社，1997，337～359，1999，1～60
3. 张震康. 展望21世纪中国口腔医学发展的趋势. 中华口腔医学杂志，2000，35(1):5～7
4. 邱蔚六. 我国口腔颌面外科的现状与未来. 中华口腔医学杂志，1999，34(4):197～198
5. 王翰章. 中国医学百科全书. 口腔医学. 上海：上海科学技术出版社，1986. 1～2
6. 张震康，孙勤. 发展中的中国口腔医学——纪念《中华口腔医杂志》创刊四十周年及吴奇光等18篇论文. 中华口腔医学杂志，1993，28(增刊)，2～57
7. 邱蔚六. 口腔颌面外科理论与实践. 北京：人民卫生出版社，1998. 1～8
8. 郑麟蕃. 实用口腔科学. 北京：人民卫生出版社，1993. 1～5
9. 夏良才. 口腔颌面外科学. 北京：人民卫生出版社，1959
10. 柯什赫. 口腔颌外科学. 北京：人民卫生出版社，1958. 1～19
11. 魏世成，王翰章. 口腔医学信息学. 华西口腔医学杂志，2000，18(1):61～62

颅颌面演化

主编　靳升荣
作者　王翰章　彭继跃　靳升荣

概　　述

地球上众多动物种系中都是从共同的祖先经过漫长的岁月发展而来的。“从水生到陆生，从简单到复杂，从低级到高级”分化出了人类。人类起源于动物界又超出动物界。人与动物最大的区别在于人能制造工具，能有意识，有目的地改造自然界。人类在进化过程中，除劳动的作用外，语言的影响也是十分重要的。语言和劳动一起构成了促进人类发展的两个最重要的推动力。口腔颌面部的进化是语言产生的物质基础。人类的进化是多方面的，包括前进性的发展、特化和退化。

在人类起源和发展过程中，口腔颌面部的变化十分显著，在观察和研究这些变化时，不能只是着眼于某种结构的外部形态和功能，同时要注意其发生的来源与结构。

人类口腔颌面部集中了有关视觉、听觉、嗅觉、语言、表情、呼吸和摄食等重要功能的器官，其结构和功能较复杂。口腔颌面部的复杂性和重要性是随着种系演化而逐步建立起来的。了解口腔颌面部的演化过程和个体发生与发育的规律，有利于对颌面部某些疾病和畸形发生机制的理解。

第一章　颅颌面骨的演化

在动物界演化过程中，真正头的出现是在原始有头类。研究人类颅颌面的演化一般从早期鱼类（有颌类的第一代始祖）开始。

第一节　头骨数目的变化

在动物演化过程中，头骨的数目逐渐减少。如由软骨鱼类演化至硬骨鱼时，除软骨骨化成硬骨外，还由结缔组织膜骨化产生一些新的骨块，使硬骨鱼类头骨数目多达180片。至坚头动物时（古代两栖类），头骨数目仍很多。至爬行类动物，头骨数目明显减少。至哺乳类，头骨数目仅有30余块。人类颅颌面骨包括3块听小骨共只有26块。因为有的相邻骨片相互融合，以致头骨数目减少。

第二节　头骨质量的变化

在动物漫长的演化过程中，软骨鱼类中的棘鱼类演化成硬骨鱼时，其软骨性头骨也由硬骨所取代，由软骨骨化成硬骨称为软骨化骨。还有一部分骨是由结缔组织膜直接骨化面来，称为膜质骨或皮肤化骨（derma bone），因为其来源于皮肤深层。从进化角度看，脑颅中的膜质骨实际上是鳞片下沉而成。不论来源如何，一经形成硬骨则其结构和性质都没有什么区分。在动物进化历程中，软骨的种类是再度失去硬骨的退化类型，硬骨种类发生在软骨种类出现以前。硬骨鱼类中的总鳍鱼类演化成坚头类时，头部为膜质骨所覆盖。两栖类动物，由于要适应在陆地上靠四肢支撑身体，为减轻体重负担，以致于头骨骨化减少。爬行类动物头骨高度骨化，加大了膜质骨的比重。哺乳类动物，除筛骨区一小部分未骨化外，头骨完全骨化。人类头骨全为硬骨。在演化过程中有的小骨块融合成大骨块，致头骨数目减少，由于骨的质量提高和骨间的连接由平面接触变为锯齿嵌合，使这更加紧密牢固，进面增强了对有关器官的保护作用。

第三节　颅颌面关系的变化

在动物演化过程中，颅颌面的关系有明显的变化。脊椎动物身体的前端由于脑的分化和感觉器官的发展，产生了保护性脑颅。消化管前端的分化引起咽弓的发生与分化，产生了咽颅，这是人类口腔颌面部本部的发源地。最初脑颅与咽颅的发展是单独进行的。至鱼类的颌弓发展为上、下颌骨，即腭方软骨和下颌软骨，并不与脑颅直接相连，而是借助于舌颌软骨悬于脑颅上，称作舌连式。后来经过漫长的演化，脑颅与咽颅才逐渐联系起来。至两栖类，颅与颌弓已直接相连。至爬行类动物，脑颅和咽颅才形成完全统一的头颅。

第四节　颅颌面和感觉器官位置的变化

至脊椎动物，神经管分化成脑和脊髓两部分。随着动物的演化，脑不断地分化和发达，致使颅逐渐增大。从相对比例上看，脑颅部体积不断增大而咽颅部体积不断减小。随着由古猿向人类的发展，从在树上四肢运动的猿进化到在陆上成直立行走的人。身体直立是躯体得以支持较大头部的基础，为了建立直立的平衡，不断增大的脑颅则不断前移，面颌面部则逐渐后移，从而使躯体的支持作用更加有效。

随着躯体直立行走，身体重心发生了改变，手足分工，颌骨逐渐后缩，食物由生、粗、硬转变为熟、细、软，大大减轻咀嚼器官的负担，颌骨的形态进一步退化和缩小。为了加强对环境的适应能力，头部各感觉器官不断发展，并逐渐向前、中线方向集中于颌面部，如眼由侧方移向正前方。经过长期的演化，逐渐形成了现代人的颅颌面外形。由类人猿、北京人和现代人脑颅骨与咽颅骨（面颅骨）的比较，可以清楚地看出从猿到人脑颅和咽颅的演化情况（图1-1-1、表1-1-1）。

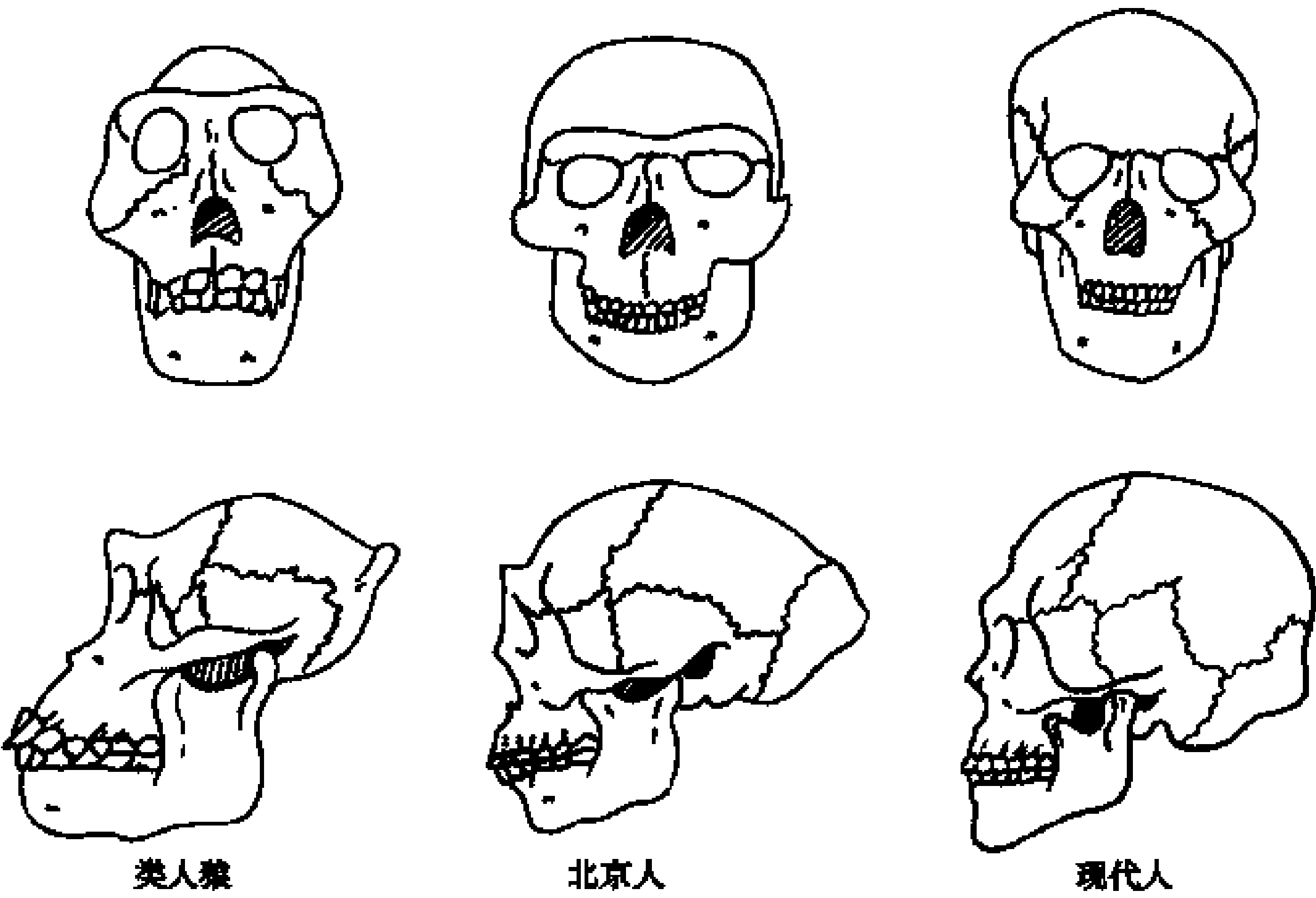


图 1-1-1 头骨比较图

表 1-1-1 类人猿、北京人、现代人头骨比较

项目	类人猿	北京人	现代人
头骨的高度	较短	较高	更高
头骨的最宽度	左右颞骨处	左右外耳门稍上方	脑颅骨
头骨的厚度	厚	较薄	更薄
颅顶正中矢状嵴	很明显	明显	不明显
枕骨圆枕	很明显	明显	不明显
平均脑量	415ml	1075ml	1350ml
前额	明显向后斜	较隆起	丰满
两眉嵴	显著粗状且突出 左右相连续成屋檐状	粗状而突出 左右相连续成屋檐状	较低
眼眶	很宽	宽	较窄
面部	明显前突，颧骨极高向前突出	前突，颧骨高，向前突出	突度减小
口部突度	明显前突	前突	突度减小
下颌骨及颏	下颌骨前部从上向下明显向后倾斜，无颏	倾斜度小，无颏	有颏
鼻梁	较低	丰满	明显隆起
毛发	遍及全身	渐少	集中为头发、胡须、眉毛等

总之，人类的演化过程，脑颅由咽颅的后方逐渐移至咽颅上方。同时枕骨大孔的位置亦随直立行走向前移至颅底中央，此可适应头直立位，并能使头部可作前屈、后仰和侧屈等方向运动。

第五节 颌骨的演化

在动物的演化过程中，至软骨鱼类，头骨可分为脑颅与咽颅两部分，由 7 对咽弓形成咽颅，第一对咽弓上段演化成腭方软骨，形成软骨鱼类的上颌，第一对咽弓下段演化成 Meckel 软骨，形成软骨鱼类的下颌，总称之为原始颌。至硬骨鱼类，腭方软骨骨化形成腭骨，在腭骨前方的前颌骨和在其后的上颌骨行使其上颌功能。Meckel 软骨的后端一部分骨化成关节骨，其余部分行使其下颌功能，如此形成的颌骨称为次生颌。

两栖类的颌骨与硬骨鱼类的很相似，由前颌骨、上颌骨、腭骨、翼状骨行使其上颌功能。至爬行类，腭方软骨后端骨化形成方骨，上颌骨有了很大的改变，前有前颌骨。Meckel 软骨后端形成的关节骨仍存在，其余部分由齿骨、喙状骨、隅骨、上隅骨包围取代。在哺乳类，胚胎期有腭方软骨和

Meckel软骨出现，腭方软骨骨化形成的方骨进入中耳成为砧骨，Meckel软骨后端骨化形成的关节骨亦进入中耳成为锤骨。由上颌骨与前颌骨组成上颌，上颌骨已成为上颌的重要组织成部分。左右两块齿骨愈合构成下颌。

人类，在胚胎期上颌仍有上颌骨和前颌骨之分，在出生后则相互愈合成一块，使上颌成为由左右两块上颌骨构成。在胚胎期也出现Meckel软骨，随后仅其后端一小部分演化为中耳的锤骨。在新生儿期下颌骨尚为左右各一，约至一岁时才左右逐渐愈合成为一个完整的下颌骨。由于人类建立直立体态，脑颅部前移，颌骨不断后移，垂直向增长，颏部前突，此为人类口腔颌面部进化的特征（图1-1-2）。

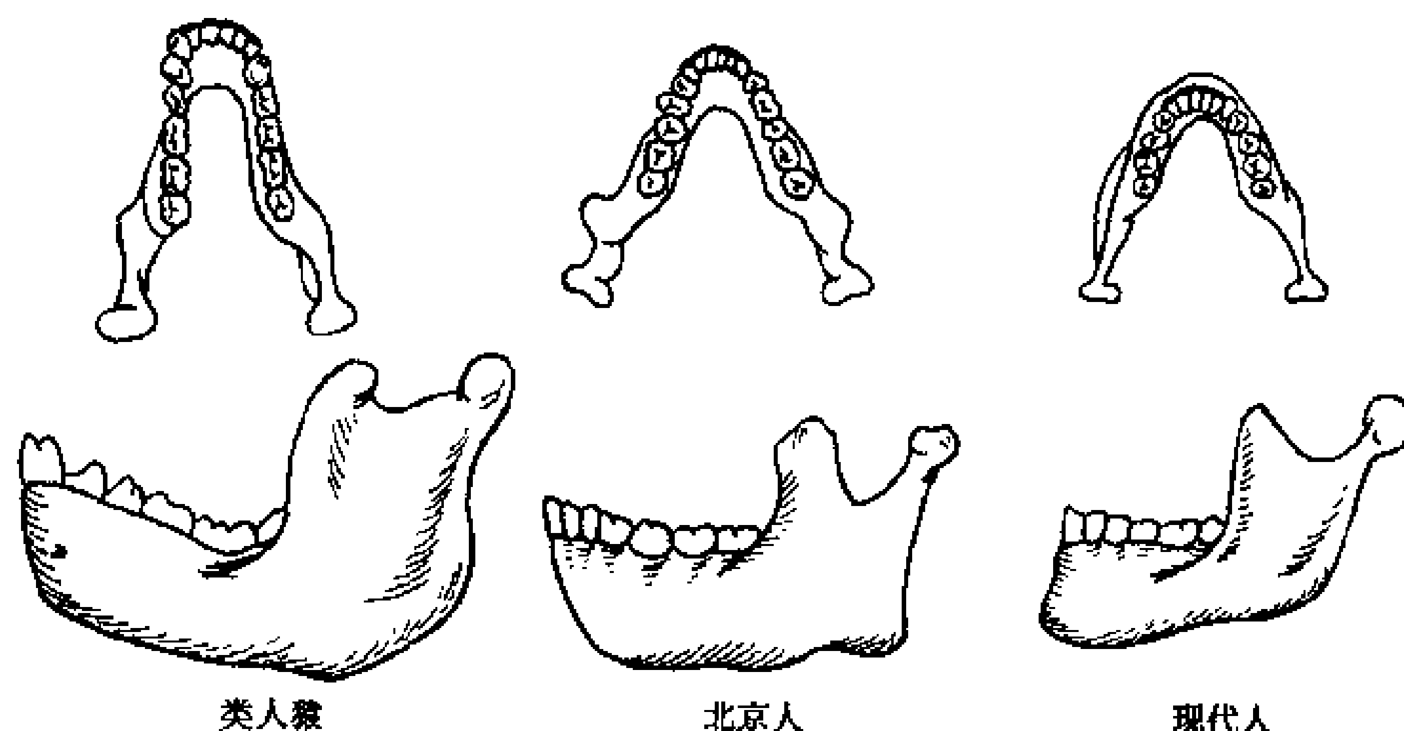


图1-1-2 下颌骨的演化

第六节 颧弓的演化

颧弓的出现与动物在演化过程中咀嚼功能的出现有密切关系。在爬行类出现以前，由于颌器没有咀嚼负担，其咀嚼肌不发达。脑颅顶除鼻、耳、眼的开口外，均由膜质骨覆盖，咀嚼肌也被覆盖在脑颅两侧的膜质骨下。到了近似哺乳类的爬行类时，颌器负荷加重，咀嚼肌逐渐发达起来。由于肌收缩时膨大肌腹的压迫，并借助于颞部的膜质硬骨相邻骨块的缩小或消失以致产生洞穿凹陷，称之为颞窝。早期的颞窝有双窝类和颌窝类两种。哺乳类为颌窝类的后代。颌颞窝下有弓形颞弧，由眶骨、颧骨、鳞骨所构成。至哺乳动物，因咀嚼功能加强，刺激咀嚼肌更进一步的发展，而颞窝逐渐扩大以容纳发达的颞肌。由鳞骨颧突、颞骨本体、上颌骨颧突构成颧弓，以供强大附丽的咬肌。

至人类，咀嚼力较哺乳动物的减弱，使咀嚼肌的发育也逐渐降低，从而由颞骨鳞部的颧突和颧骨的颞突构成的颧弓，也较哺乳类动物的薄弱。颧弓的特点常作为分类上的一个标志。

（王翰章 彭继跃）

第二章　颞下颌关节的演化

第一节　原始颌关节

在鱼类虽然已具有原始牙颌器官的解剖形态，但并没有颌关节。软骨鱼咽颅中的第二对咽弓称舌弓，其演化形成舌颌软骨、角舌软骨、基舌软骨。舌颌软骨前上与脑颅相接，前下与腭方软骨和Meckel软骨相接，使原始颌固定于脑颅上。至硬骨鱼Meckel软骨后端骨化形成的关节骨与腭方软骨后端骨化形成的方骨相连，方骨与硬骨鱼所特有的续骨相连，续骨与由舌颌软骨骨化而来的舌颌骨相连，舌颌骨与续骨共同起着悬颌的作用，上、下颌均可活动。至两栖类，由于捕食功能的加强、呼吸器官的转化，咽颅的结构有了很大的发展。舌颌骨逐渐失去悬颌功能，而进入中耳形成镫骨。腭方软骨退化，新发生的腭骨、翼骨分别与脑颅底的蝶筛骨和副筛骨相接。前颌骨后接上颌骨，上颌骨接腭骨和翼骨，使脑颅与咽颅直接连接。

至爬行类才开始有颌关节，其上颌与颅的关系逐渐更加巩固，腭方软骨仅后端骨化成方骨，附着于颅骨上成不动关节。Meckel软骨后端骨化形成的关节骨与方骨相接形成了关节。该关节只能作开闭运动，而不具备咀嚼食物的功能，所以称为原始颌关节。

第二节　继发颌关节

至哺乳类，腭方软骨（原始上颌）骨化形成的方骨进入中耳形成砧骨，Meckel软骨（原始下颌）骨化形成的关节骨也进入中耳形成锤骨。齿骨即下颌骨，其后端向上延伸形成下颌支，其逐渐与颞骨鳞部接近，形成颞下颌关节，称为继发颌关节。演化至此阶段，口腔已具有咀嚼功能，颞下颌关节不仅能作开闭口运动，而且可承受较大的咀嚼力，随着哺乳动物不断进化，发展至高级阶段时，关节内出现了关节盘。关节盘在颞下颌关节进化中具有十分重要的意义。其在承受较大咀嚼力时，并能产生抗压力、抗摩擦、缓冲冲击和震荡的功能，而且使

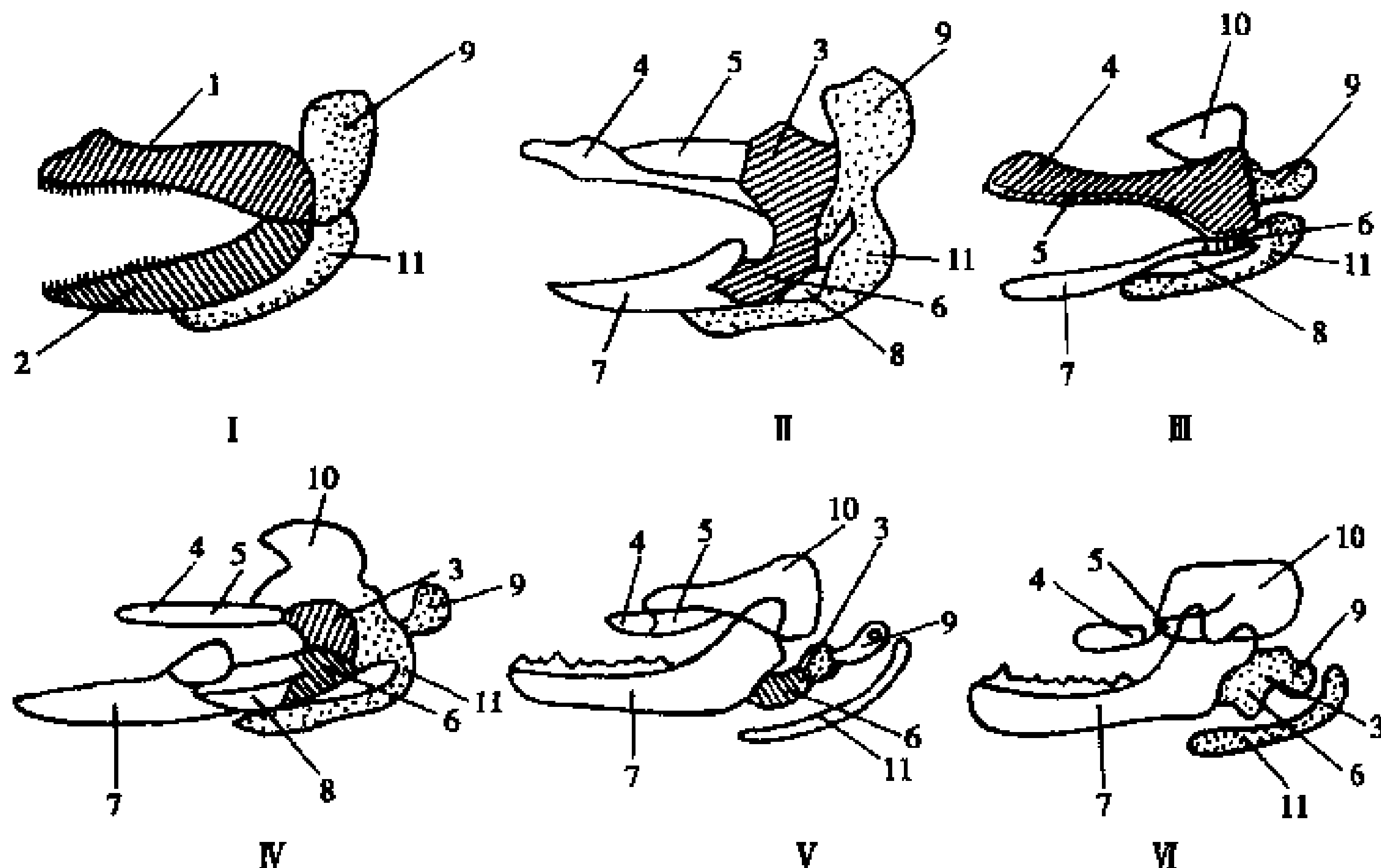


图 1-2-1　脊椎动物前两个咽弓的改造

Ⅰ 鲨鱼　Ⅱ 硬骨鱼　Ⅲ 两栖类　Ⅳ 爬行类　Ⅴ 兽齿类　Ⅵ 哺乳类　1. 腭方软骨　2. Meckel 软骨　3. 方骨(哺乳类的砧骨)　4. 腭骨　5. 翼骨　6. 关节骨(哺乳类的锤骨)　7. 齿骨　8. 隅骨　9. 舌颌软骨(陆生脊椎动物的耻骨)-镫骨　10. 鳞骨　11. 舌骨

关节由低等哺乳类的单纯绞链型演化成为高等哺乳动物和人类的具有滑动和转动的复杂运动的关节。哺乳动物左右成对的单一齿骨在中线紧密结合和人类单一的整体下颌骨，使颞下颌关节成为躯体惟一的联动关节。从原始动物到人类的颞下颌关节演化过程可以说明该关节由简单至复杂情况（图 1-2-1）。

在人类演化过程中，颞下颌关节的演化是口腔咀嚼功能的体现，关节的结构随之而发生改变（表 1-2-1）。从右表看出关节凹深度的改变直接影响关节结节及关节后突的演化。如类人猿颞下颌关节凹很浅，无关节结节，但有明显的关节后突，中国猿人（资阳人），颞下颌关节凹深，有明显的关节结节，关节后突已不明显。现代人类有较深的颞下颌关节凹，有非常明显的关节结节，而无关节后突。髁头与关节凹的比例逐渐变大，髁头颈逐渐变的较细长。这些形态上的演化，使颞下颌关节运动更趋灵活，同时增大了下颌前伸和侧向运动的范围，并且髁头可在较大的关节凹内作旋转运动，颞下颌关节后缩范围小，得以发挥其向前的运动。因此，使口腔颌面部在演化过程中向后缩小得以补偿，而不致妨碍发音和舌的运动。

表 1-2-1 颞下颌关节特征演化比较

关节的组成	类人猿	中国猿人	现代人
关节凹	浅	较深	深
关节穹隆骨板	厚	稍厚	较薄
髁头与关节凹比	头与凹适合	凹稍大于头	凹远大于头
髁头长轴	与颅骨长轴垂直	稍向后辐射	向后辐射
关节后突	非常明显	不明显	无
关节结节	无	明显	非常明显

（靳升荣）

第三章　口腔的演化

最早期，原索动物的消化管只是一条前端有开口的长管。至脊椎动物才分化为口、咽、食管、胃肠、肛门。至鱼类，口腔由上、下颌围成，口内有颌器和牙齿，无咀嚼功能，只便于捕食，口腔与咽部亦无明显界限。至两栖类，口腔结构明显较复杂，表明陆生动物与鱼类有很大不同，如两栖类的内鼻孔、耳咽管、喉门和食管皆开口通口腔。此时的口腔仅供摄食而无咀嚼功能。至爬行类，口腔虽仍只是摄食，但其结构与功能更趋复杂、完善，如其口腔与咽有明显分界，鼻腔与口腔亦有分隔。至哺乳类，口腔已很发达，分口腔前庭和固有口腔，由于有咀嚼功能并有唾液腺的分泌，具有促消化功能。至人类，口腔不仅是摄食和消化器官，而也是语言器官，表明人与动物间的本质区分。

第一节　腭的演化

至鱼类（软骨鱼，硬骨鱼），腭方软骨骨化形成前、中、后三部分，前端为腭骨、中间为翼骨、后端为方骨。腭骨、翼骨和方骨共同构成硬骨鱼的口腔顶部，称为原始腭。至爬行类，由前颌骨、上颌骨腭突、腭骨本体共同形成口腔顶部，称为次生腭。其将原来的口腔分为下方的口腔，上部的鼻咽道。内鼻孔后移近喉头。

至哺乳类，腭已由硬、软腭两部构成。硬腭由次生腭演化而来，软腭是硬腭向后延伸部分，由肌肉构成。软腭的出现，使口、鼻分工更为明确，减少进食与呼吸的矛盾。人类的腭较哺乳类的有了进一步的发展，前颌骨仅出现于胚胎发育期，硬腭的骨块也减少至上颌骨的腭突和腭骨的水平板等两部分；软腭肌的构造更为精密，其在发音与语言起着重要的作用。

第二节　唇和颊的演化

哺乳类以前的动物，口腔仅用于摄食而无咀嚼功能，其口裂较大。至哺乳类，为了便于吸吮、摄食、咀嚼，出现了肉质的唇，其口裂也大为缩小，并于两侧牙列外侧出现肉质的颊部。唇、颊部皆有颜面肌肉分布以控制其运动，使咀嚼的食物碎渣不致漏落。由于唇和颊的出现，哺乳类的口腔较其以前类属的动物有了很大的进步，并将口腔分为唇颊与牙列之间的口腔前庭和牙列以内的固有口腔两大部分，在行使其功能上有了很大的发展。

至人类，口裂更为缩小，唇和颊部的皮肌有了更一步的发展，可使唇、颊产生较为复杂的运动，以行使其吸吮、咀嚼、表情和语言的功能。唇、颊已成为人类发音吐字器官的重要组成部分。

第三节　舌的演化

至鱼类，在口腔底部由咽颅的第二咽弓即舌弓产生了舌。舌由舌弓分化的骨所支持，如软骨鱼的基舌软骨、角舌软骨，硬骨鱼的基舌骨和舌骨等，但此时的舌并不活动。至两栖类，为便于捕食，产生了肌肉质可以活动的舌。至爬行类，舌已较发达，其不仅是肌肉质而且活动灵活，并除协助捕食和吞咽外，还具有感觉功能。至哺乳类，舌十分发达，肌肉质的舌，除参与摄食和搅拌、吞咽食物外，舌肌表面覆盖一层粘膜，上面分布各种感受器，突出的是分化出一种味觉感受器，称作味蕾。人类的舌较哺乳类的更发达和灵巧，除有上述功能外，并参与发音和语言。人类的舌是发音器官的又一重要组成部分。

第四节　牙的演化

在动物牙的演化过程中，在形态方面为由同形牙到异形，由单锥体牙列到多尖牙；在数目方面为由多到少；在牙列替换方面为由多牙列到双牙列；牙的附着方面为由端生到侧生，最后演化为槽生；在分布方面为由广泛分布于多骨到集中于颌骨；在功能方面为从无到有，从协助摄食咀嚼食物到帮助消化食物。鱼类的牙，为单锥体同形牙；多牙列，

牙缺失后可由新生的牙补充，牙数上百，以端附着形式分布于上、下颌骨及腭骨、舌骨、翼骨、犁骨，甚至咽、鳃、食管表面，无牙根，牙基部借纤维膜附着于骨上，无咀嚼功能。至两栖类，牙仍是单锥型、同形、多牙列，但数目少于鱼类，分布于颌骨、腭、犁骨及蝶骨上。至爬行类，其与两栖类相比，牙的分布已逐渐集中于上、下颌骨，牙的附着为侧生方式，即牙基和一侧附着于骨，有神经、血管从侧面长入。鳄鱼的牙弓，仍为单锥型、同形、多牙列。至哺乳类，牙已有很大改变，为异形牙，有切牙、尖牙、前磨牙和磨牙之分。牙数亦减少，一生仅更换一次牙列，为双生牙列，有发达的牙根，以槽生方式深嵌于上、下颌骨牙槽内，其主要是咀嚼功能，可负担较大的咬合力。如森林古猿（约 150 万年前），牙体粗大，尤其尖牙更突出，伸出咬合面，并插入对殆牙间隙，以限制和锁住下颌运动，因此，牙磨耗较小。

人类牙与哺乳类的相比较，不仅外形有改变，而且数目亦减少。在功能方面有很大的发展，除咀嚼食物外，在维持人的面形和语音方面皆起到重要作用。

从爬行类的单锥体牙到人类的多尖牙，其演化的机制，至今尚不清楚。有的学者认为在动物演化过程中，如爬行类的长颌骨，逐渐缩短，使呈直线排列的单锥型牙，经反复的聚合而成二尖型、三尖型、四尖型或多尖型牙。称为联合学说（concrescence theory）。另一些学者提出三尖学说（tritubercular theory），他们认为爬行类的单锥型牙演化过程中，在其近远中面又各长出一个小尖，称这具有三个尖的牙为原牙（protodont），中央的尖称为原尖（protocone），随着演化的进展，原牙的两个小尖逐渐增大，并与原尖排列在一条直线上，称此为三尖牙（triconodont）。演化过程中，颌骨进一步缩短，直线排列的三尖牙又演变成三角形排列。在上颌原尖移向腭侧，另两尖移向颊侧。在下颌原尖移向颊侧，另两尖移向舌侧，这种排列的三尖牙称为三角牙。由三个尖形成三角座。人类上颌磨牙的 4 个尖中有 3 个尖来源于三角座。其原尖演变为近中腭尖，远中腭尖来源于牙根座上所形成的上次尖，前尖演变为近中尖，后尖演变为远中尖。下颌磨牙的 5 个尖来源是原尖演变为近中颊尖，后尖演变为近中舌尖，前尖消失。下次尖演变为远中颊尖，下次小尖演变为远中尖，下内尖演变为远中舌尖（图 1-3-1）。三尖学说虽有不足之处，但对牙的比较及记忆很有用。

在牙的演变过程中，其大小也发生了变化。牙

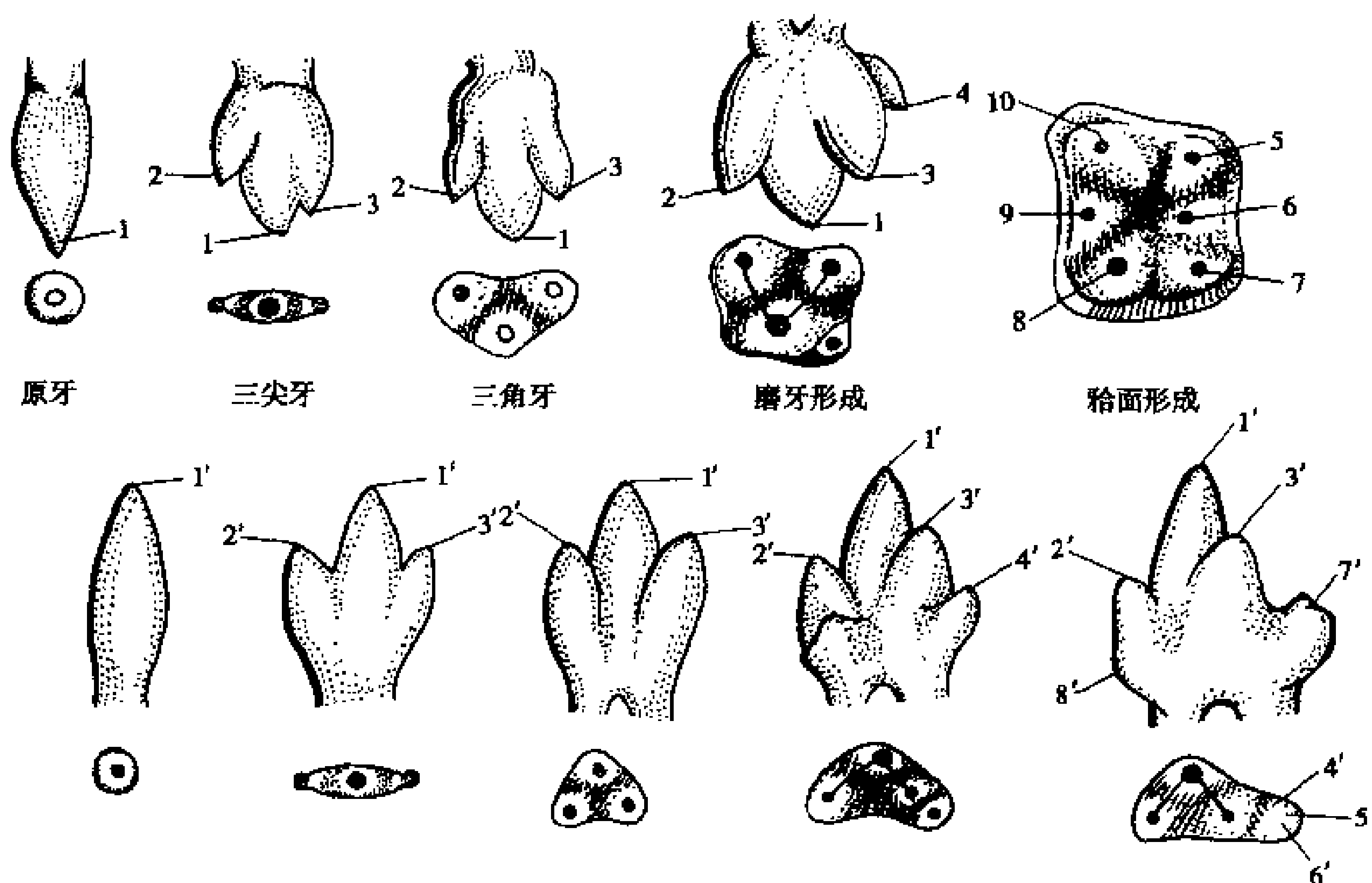


图 1-3-1 三尖学说各尖命名及演变示意图

1. 上原尖 2. 上前尖 3. 上后尖 4. 上次尖 5. 后尖 6. 后小尖 7. 次尖 8. 原尖 9. 原小尖 10. 前尖

1'. 下原尖 2'. 下前尖 3'. 下后尖 4'. 下次尖 5'. 下次小尖 6'. 下内尖 7'. 牙根座 8'三角座

的体积逐渐变小，但冠根比例相对增大。人类牙的退化速度缓慢而不均衡，由能人（Homo habilis）到直立行走的人和早期尼安德特人（Neandertal man），这两个阶段牙的退化最明显，从中更新世纪的人到现代人类的牙缩小约1/4，铜器时代人的牙体积已退化到最小。同时上颌牙较下颌牙退化更明显。同形牙，远侧牙比近侧牙退化明显，上颌牙的颊舌径比近远中径退化明显。人类由于食物由粗变细的变化，咀嚼器官及咬合力变小，引起咀嚼肌、颌骨、牙退化缩小。在演化过程中，牙不仅要适应颌骨的退化，而且也要适应咬合力的减小，因此，牙的形态也随之缩小。

第五节 船的演化

在动物演化过程中，牙弓形态也随之发生变化。原始动物的牙弓多为狭长形，古猿类的牙弓狭长而略方，原始人类的牙弓比较宽短，现代的牙弓则更为宽短。牙弓演化的根本原因，是由于功能改变而引起了形态改变。因此，牙弓就由有间隙演变成无间隙，由长形变成短圆形，上下牙弓的咬合曲线也由平直面变弯曲，以适应高度分化的功能。森林古猿的牙式与人类相似，排列成U形，牙弓张开的角度很小，牙间有间隙。尖牙大而长，成刀刃状插于对船的牙间隙内，限制了下颌的水平向运动。从猿到人，由于逐渐改为直立行走，颌骨逐渐缩小，尖牙高度也逐渐减低，不再超出船平面。下颌可自如地进行前伸和侧方运动。但又因食物粗糙，牙的船面及邻面磨耗，前牙切缘及后牙船平面平坦，则上下牙弓呈平面船。在人类进化过程中的不同时期颌骨化石上，牙都有严重磨耗，均为平面船。1400万～1000万年前的拉玛古猿，被认为是从猿到人过渡阶段的代表类型。其颌骨已开始缩短，尖牙较小，牙弓无牙间隙，呈拱形，船面磨耗接近于平面。500万～100万年前的南方古猿，牙的船面已为平面。50万年前的中国猿人，为典型的平面船。10万年前的尼安德特人及1.8万年前的山顶洞人也皆为平面船。这种平面船一直持续到近代人。近几个世纪以来，人的食物日趋精细，牙磨耗减少，上下牙为尖窝接触。尖窝接触的船使咀嚼运动的幅度减小，下颌由旋转滑动变为开闭滑动。上下牙弓成为多斜面咬合运动，船曲线为适应这种上下牙弓的多斜面咬合运动，由平直变为弯曲。在人类进化过程中，咀嚼器官是退化的器官，退化的速度各部分不一样，软组织退化最快，颌骨次之，牙最慢。由于不平衡的退化，逐渐出现各型错船。如80万年前爪哇猿人，50万年前的中国猿人均未发现错船。10万年前的尼安德特人的头颅中，发现有轻微的错船，3000年前中国河南安阳的殷墟人头骨中发现有明显的错船。现代人的错船发病率则呈更高趋势。

第六节 口腔腺的演化

在动物演化过程中，水生脊椎动物（鱼类），因水生习性，没有吞食困难，也就不需要唾液腺。由水生到陆生，因环境干燥，吞食困难，故陆生脊椎动物为了适应生存环境，在吞食时需要液体湿润食物，以利吞咽，所以出现了分泌粘液的唾液腺。在两栖类，分泌唾液的细胞分布于舌上。至爬行类，口腔内出现了腭腺、舌腺、舌下腺，但所分泌的液体主要用于湿润食物，还不是能消化食物的唾液腺。哺乳类和人类，口腔腺体除腮腺、下颌下腺、舌下腺外，还在唇、颊、腭、舌等粘膜有许多小腺体，所分泌的唾液有湿润、消化、抗菌等作用。

（彭继跃 王翰章 靳升荣）

第四章　鳃弓、咽、咽囊的演化

第一节　鳃弓的演化

鳃器官包括鳃弓、咽囊、鳃沟及鳃膜（图 1-4-1），是鱼类和两栖类幼体进行呼吸的器官。这些器官随着动物生存条件及环境的改变而变化。如鱼类在胚胎时期，咽的左右两侧内胚层向外突出，形成若干对鳃囊，又称咽囊。其对应的外胚层因受咽囊的影响而内陷，形成咽沟，又称鳃沟。咽囊继续外突，鳃沟不断内陷，彼此沟通，形成与外界相通的鳃裂。鳃裂与鳃裂之间有鳃间隔，隔上有彼此平行的鳃瓣，瓣由极薄的上皮和微血管构成，上有用于气体交换的次级鳃瓣。鳃裂的功能主要是过滤食物，同时又是呼吸器官。从两栖类起，咽囊不再直接与外界相通。第一对咽囊演化为耳相应的器官。最后一对咽囊演化为肺。人胚头部早期存在短时期的类似鳃器官，它与面、颈和某些腺体的形成有关。在人胚胎后期，为适应新的生理功能，鳃器官的结构退化而消失，演化为头颈部和其他部位的重要器官。

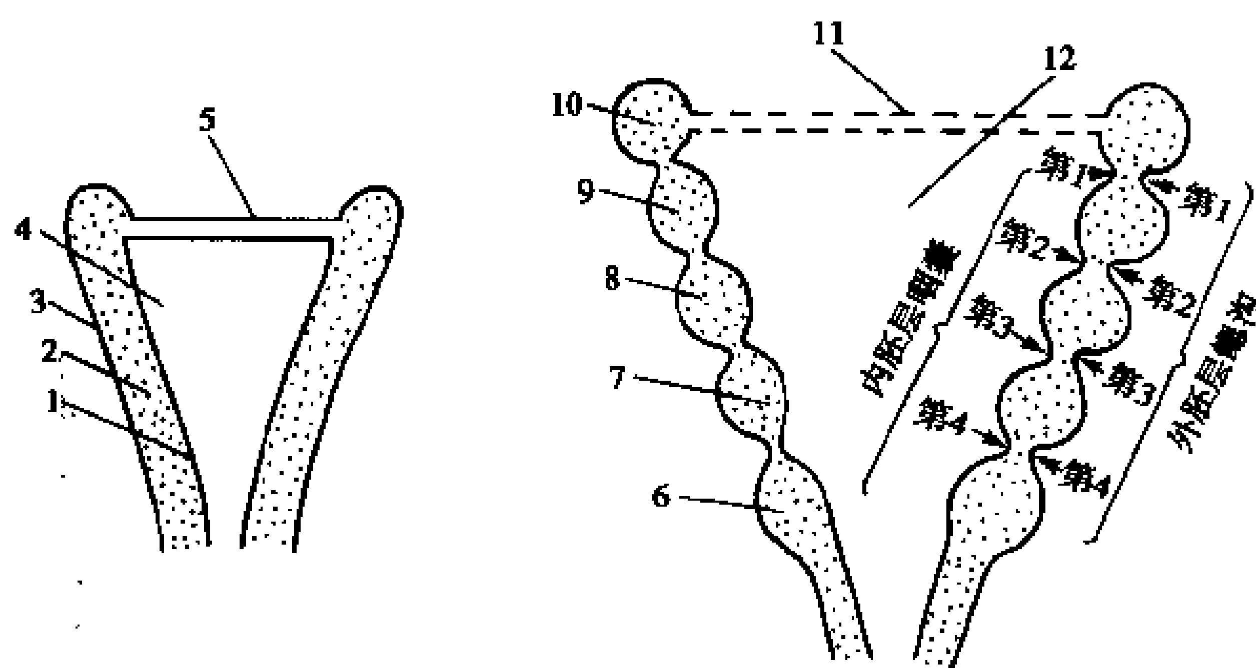


图 1-4-1　鳃弓的形成
1. 内胚层　2. 中胚层　3. 外胚层　4. 原始咽（前肠）　5. 咽膜　6. 第六鳃弓　7. 第四鳃弓　8. 第三鳃弓　9. 第二鳃弓　10. 第一鳃弓　11. 口咽膜　12. 咽腔

人胚发育至第 4 周初，胚体已由扁平盘状卷为圆筒状。因胚体脑部发育快于头部面向腹侧弯曲，并位于咽膜前上方。前肠头部为原始咽，前肠内外胚层之间的中胚层的间充质生长迅速，由背侧斜向腹侧形成 6 条棒状隆起，与对侧 6 条棒状隆起互相融合，称鳃弓（branchial arch）。相邻两对鳃弓之间的外胚层向内凹陷形成鳃沟。6 对鳃弓中前 4 对明显，第 5 对鳃弓出现不久即消失，实际仅有 5 对鳃弓存在。在鳃弓发生的同时，咽两外侧壁处的内胚层向外突出形成 5 对囊状突起，其所在位置恰与鳃弓相对应，囊状突起称咽囊。鳃沟底与咽囊顶的外胚层与内胚层紧密相贴，形成一薄膜，称鳃膜（图 1-4-2）。

鳃弓的中轴为中胚层的间充质，外表为外胚层，内表而为咽部内胚层。脑部的部分神经嵴细胞迁移至鳃弓中轴，分化为间充质，因而称为中外胚层。一个典型鳃弓有以下结构：①骨骼：开始为软骨，以后可能一直为软骨或骨或消失；②骨骼肌：鳃弓内的骨骼肌又称横纹肌，由鳃弓神经所支配，以后这些肌再分化为若干肌，这些肌可能迁离鳃弓或鳃弓区，供给这些肌的神经也随之而迁离；③动脉弓：在前肠背腹两侧分别发生腹主动脉和背主动脉。腹、背两主动脉与 6 对动脉弓相联系，6 对动脉弓又分别位于 6 对鳃弓内；④神经：每一鳃弓内

均有一支神经分布，该神经除支配该鳃弓的横纹肌外，还分配到内外胚层所形成的结构，为感觉神经。第一对鳃弓参与面部的发生，第二至六对鳃弓参与颈部的形成（图 1-4-3、表 1-4-1）。

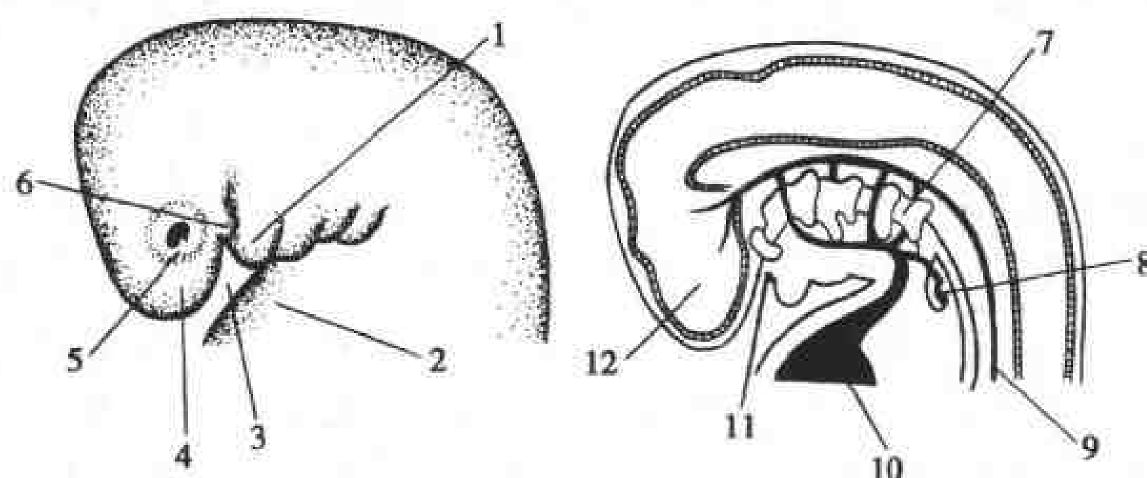


图 1-4-2 第五周人胚头部
1. 下颌隆起 2. 心膨大 3. 口凹 4. 额鼻隆起 5. 眼 6. 上颌隆起 7. 咽囊 8. 喉气管憩室 9. 背主动脉 10. 心脏 11. 口咽膜 12. 脑泡

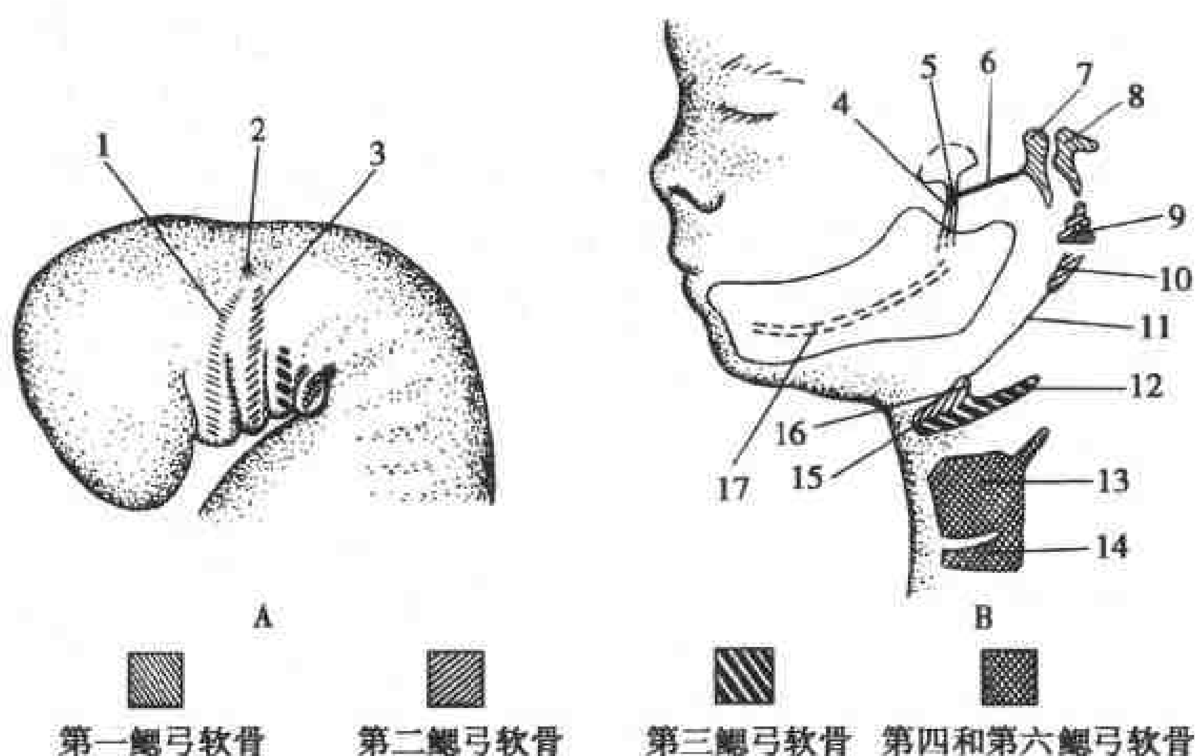


图 1-4-3 鳃弓软骨的演变
A. 4 周胚胎的头、颈部侧面观示意图，示鳃弓软骨的位置 B.24 周胎儿的头、颈区侧面观，示鳃弓软骨在成体中的衍生物 1. Meckel 氏软骨 2. 发生内耳的部位 3. Reichert 氏软骨 4. 蝶下颌韧带 5. 蝶骨棘 6. 锤骨前韧带 7. 锤骨 8. 砧骨 9. 镫骨 10. 茎突 11. 茎突舌骨韧带 12. 舌骨大角 13. 甲状软骨 14. 环状软骨 15. 舌骨体 16. 舌骨小角 17. Meckel 软骨先前的部位

表 1-4-1 鳃弓演化的结构

鳃弓	肌	神经	骨	韧带
第一	鼓膜张肌、腭帆张肌、咬肌、颞肌、翼内外肌、下颌舌骨肌、二腹肌前腹	三叉神经下颌支	锤骨、砧骨	锤骨前韧带、蝶下颌韧带
第二	表情肌、镫骨肌、茎突舌骨肌、二腹肌后腹	面神经	镫骨、茎突、舌骨小角、舌骨体上分	茎突舌骨韧带
第三	茎突咽肌	舌咽神经	舌骨大角、舌骨体下分	
第四～第六	咽部肌和喉部肌	迷走神经喉上和喉返神经	甲状软骨、环状软骨、杓状软骨、小角软骨、楔状软骨	

第二节 咽、咽囊的演化

最初的咽是原肠头端的一段，背腹呈扁平的三角形管道，颅端较宽阔，与原口相接，其缩窄的部分尾端与食道相通。不久，咽的两侧壁内胚层向外膨出，形成5对咽囊，同时与鳃沟相对应。咽的内胚层被覆在鳃弓的内表面及其囊状的憩室——咽囊的表面。5对咽囊在相邻两鳃弓之间从颅侧到尾侧依次连续发生，如第一对咽囊在一和二鳃弓之间。前4对明显，第五对常缺如或有亦很小。咽囊的内胚层和鳃沟的外胚层互相贴附，并形成双层薄膜——鳃膜，以致将咽囊和鳃沟分隔开。

咽囊的演化如下：①第一对咽囊：围绕中耳各骨扩张形成一长形管，称鼓室隐窝。以后外侧端进一步扩大，除包绕各听小骨外，还形成中耳的鼓室及乳突窦。其内侧端与咽相连部，逐渐延长形成咽鼓管。不久第一鳃沟形成外耳道，第一鳃膜参与鼓膜的形成。②第二对咽囊：当腭扁桃体发生时，此对咽囊虽已大部消失，但小部的遗留结构已演化成扁桃体隐窝。这对咽囊的内胚层进一步增生形成很多小芽，长入周围的间充质内，这些小芽的中心部分散形成许多扁桃体隐窝。大约在胚胎20周，扁桃体隐窝周围的间充质分化成为淋巴组织，随之形成了淋巴小结。③第三对咽囊：向背侧扩展形成一个实心的球状部分；向腹侧部分的中空长囊状物，囊壁上皮增生，囊腔闭塞，形成胸腺原基。此原基上端与咽相通的部分变窄细，并在胚胎第七周左右断裂而消失。原基的下端向尾侧进一步扩大并向正中线迁移，左右两侧胸腺原基在中线愈合，最后形成胸腺。背侧部的上皮增生，形成一对球形细胞团，并随胸腺向尾侧迁移，最后与胸腺分离，迁入甲状腺原基的背侧下方，形成下一对甲状旁腺，因其来自第三对咽囊，常称甲状旁腺Ⅲ。④第四对咽囊：扩展分别为背侧球状和腹侧长条形两部分，其与咽之间有一狭窄的管道相通，管道不久即退化。在胚胎约第六周时，左右背侧球状部分上皮增生，形成一对实体细胞团，并向深部迁移至甲状腺原基的背侧上部，形成一对甲状旁腺，因其来自第四对咽囊，常称为甲状旁腺Ⅳ。⑤第五对咽囊：很小，在人胚胎期，仅为一痕迹结构。仅见一小细胞团，称为后鳃体（图1-4-4）。后鳃体细胞迁入甲状腺原基内，分化成滤泡旁细胞，又称为C细胞，分散在甲状腺内。这些细胞具有贮存和分泌降钙素的功能，具有调节体液中正常钙离子浓度的激素。

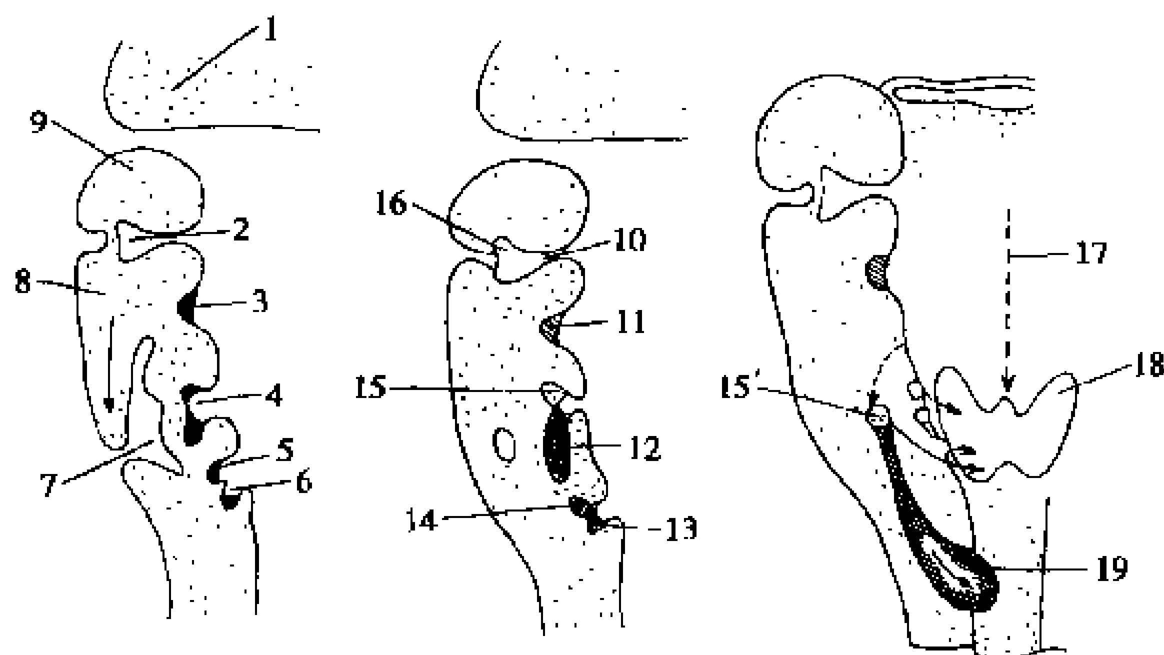


图1-4-4 鳃弓与咽囊的演化
1. 上颌隆起 2. 第一咽囊 3. 第二咽囊 4. 第三咽囊 5. 第四咽囊 6. 第五咽囊 7. 颈窦 8. 第二鳃弓 9. 下颌隆起 10. 咽鼓管 11. 鼓室 12. 胸腺原基 13. 后鳃体 14. 上甲状旁腺原基 15、15′. 下甲状旁腺原基 16. 鼓室 17. 甲状舌管退化 18. 甲状腺 19. 胸腺

当鳃弓和咽囊的演化完成后，原始咽成为一漏斗状的肌性管道，即为成体的咽部。

（靳升荣）

第五章　眼眶、鼻、耳的演化

第一节　眼眶的演化

软骨鱼脑颅两侧各有一凹陷，称眶腔。硬骨鱼的眼眶部骨化为蝶骨。两栖类，与鱼类比较，眶与鼻腔间为蝶筛骨。爬行类的眶仍位于头的两侧，眶腔由上颌骨、轭骨、眶后骨，眶上骨、额骨、前额骨、后额骨等多个骨围成。在两眶间有一薄骨片形成眶间隔。哺乳类的眶已移至面部，位于口腔之上，鼻腔与颅腔之间，眶间隔主要由蝶骨的眶蝶骨和翼蝶骨组成。人类因大脑体积增大、前移，从面使眶下移至颅前窝之下，上颌之上，鼻腔上份两侧，则眶已移至面部。

第二节　鼻 的 演 化

软骨鱼类脑颅前端有三条吻骨，其基部左右为鼻软骨囊，囊内有嗅神经分布。硬骨鱼类，鼻软骨囊骨化成筛骨。原鼻囊后上方有成对的鼻骨和额骨，后下方为成对的犁骨，口腔与鼻腔互不相通。两栖类，口腔前上方、前颌骨之后、筛骨之前、鼻骨之下、上颌骨前内有一分为左右两部分的鼻腔。在前颌骨与鼻骨之间的左右外鼻孔与外界相通，孔上有瓣膜，借助于左右内鼻孔与口腔相通，其功能为嗅觉与呼吸二者兼有。鼻腔的呼吸作用主要借助于口底部的运动，气体经口腔通喉与肺部。爬行类，因次生腭的产生，原始口腔被分成上方的鼻腔和下方的次生口腔。鼻腔分为内、外腔，外腔为鼻前庭，由一对外鼻孔与外界相通；内腔分为上部的嗅觉部和下部的鼻咽道，由一对内鼻孔与口腔相通。

哺乳类，鼻软骨囊骨化形成一块中筛骨和两侧外筛骨。中筛骨为一块直立的骨块，是鼻腔中隔的一部分，将鼻腔分为左、右两部，鼻腔侧壁成鼓皺状为鼻甲，覆以嗅粘膜，嗅觉甚灵敏。次生腭（硬腭）构成鼻腔底，软腭向后延展，使后鼻通路沿腭后移，借后鼻孔开口于咽腔。已有伸入头骨骨腔内的鼻旁窦。人类因眼眶前移、颌缩短，使鼻腔前、后径变短，鼻腔增高，面中份显露。部分未骨化的鼻软骨囊，形成鼻翼软骨和中隔软骨。三块筛骨合成一块，原中筛骨形成筛骨垂直板，两外侧筛骨会合处形成筛骨水平板，使筛骨呈“巾”形。仅上鼻甲和鼻中隔上部小部分覆有嗅粘膜，故嗅粘膜较哺乳类有所退化，嗅觉也有所下降。

第三节　耳 的 演 化

软骨鱼类眼眶后左右各有一隆起，为听软骨囊，是内耳所在。硬骨鱼的听软骨囊骨化成5块耳骨。其内耳埋伏于耳骨内，与外界不通，无蜗管，只有三个半规管，主司平衡。两栖类的听软骨囊仅一部分骨化成前耳骨。爬行类的听软骨囊骨化成前、后、上耳骨。两栖类与爬行类耳的结构很近似，皆有内耳与中耳，内耳有三个半规管，并已有蜗管。中耳通过咽鼓管与咽部相通，空气经其入中耳，使鼓膜内、外压力平衡。

哺乳类，听软骨囊骨化成上、前、后耳骨，由此三骨愈合成岩骨。分内、中、外耳，耳蜗位于内耳内的前部主听觉；半规管位于后外部，之间有椭圆囊和球状囊，三者（半规管、椭圆囊、球状囊）合称耳前庭，主司平衡。哺乳类，有外耳道和耳廓。外耳道由骨管围成，外口由软骨形成耳廓，覆以皮肌，可以活动；内口借骨膜与中耳相隔。人类，岩骨、鼓骨、鳞骨合成一块为颞骨。人类的耳廓立起，耳肌已退化，几乎不能活动耳廓。动物在水生阶段，通过头骨传导声波入内耳，到陆生阶段，产生了鼓膜，由空气振动鼓膜，传递声波，又产生听小骨，将振动传入内耳，为了保持鼓膜内、外压力平衡，产生了咽鼓管，为了准确收集声被，又产生了耳廓，由此可见动物的进化过程与环境的密切关系。

（王翰章　彭继跃　靳升荣）

第六章　口腔颌面部肌、皮肤的演化

第一节　口腔颌面部肌的演化

在动物的演化过程中，至鱼类时，其头部腹面和鳃裂间的鳃肌及颌肌，负责鳃弓及颌的运动。随着动物进化，其将演化成颌面各肌。至两栖类，鳃肌退化，颌肌演化成运动颌、喉的各肌。至爬行类，运动颌和舌的肌有了发展，并出现了尚不很发达的皮下肌。至有脊椎动物，其胚胎发生了中胚层体腔囊由背面伸延到腹面以后，中胚层被分成上、中、下三个区域。从胚胎发育角度来看，脊椎动物全身的肌分成为体节肌和内脏肌两种。体节肌皆为横纹肌，发生于中胚层上节中的肌节。内脏肌部分为横纹肌，部分为平滑肌，发生于中胚层的下节中的肌节。

至哺乳类以后，咀嚼肌特别发达，有粗壮的颞肌、咬肌、翼内肌、翼外肌等。哺乳类的皮下肌很发达，连续形成的肌，分为皮肤肌和颈阔肌。皮肤肌由体节肌，即躯干背部的背阔肌和胸部的胸肌分离所形成，扩展至躯干大部和四肢，由脊神经支配。颈阔肌为颈、面部的皮下肌，由鳃肌（内脏肌）分离形成，由面神经支配。至人类，皮肤肌已退化，只有颈阔肌发达，演化成面部的表情肌和颈部的颈阔肌，较哺乳类颈部的颈阔肌已部分退化。

第二节　口腔颌面部皮肤的演化

按动物演化过程中的有关分析，原始脊索动物的皮肤是由单层上皮细胞构成，表面有一层由表皮细胞分泌的角质膜。该期的皮肤仅有保护和感觉功能。至鱼类时，其皮肤构造已比较复杂，有来自外胚层和中胚层的表皮和真皮。表皮由多层上皮细胞组成，内有许多单细胞腺体，此时表皮没有角化层。真皮由纤维状结缔组织构成。在表皮与真皮间有真皮形成的鳞。此时皮肤有保护和感觉功能，表皮内的腺体可分泌滑液以减少游动时的阻力。至两栖类时，其表皮有轻度角化，真皮层内富有多细胞腺体。此时皮肤不仅具有保护和感觉功能，而且通过腺体分泌液体，可保持皮肤湿润，以利皮肤呼吸、对抗陆地干燥环境以及调节体温等。皮肤内有色素细胞，是一种颜色保护性适应。真皮内的丰富血管和发达的皮下淋巴间隙均与皮肤呼吸密切相关。

至爬行类时，皮肤比较干燥，缺少腺体，皮下无淋巴间隙，以减少体液散失，失去了皮肤的呼吸功能。表皮细胞角化形成被覆于体表的角质。因此，爬行类比两栖类更适应陆地生活。但是，古代原始的种类如杯龙类和兽齿类皮肤上存有大量皮肤腺。爬行类皮肤有大量色素细胞。

至哺乳类，其皮肤很厚，表皮分为外层的角质层和内层的生发层。真皮由纤维结缔组织构成，随着动物向高等级演化，真皮逐渐变厚。真皮内有丰富的血管、神经、淋巴管和皮肤的诸多附件，如毛囊、皮脂腺、汗腺、乳腺等并有较发达的皮下组织。哺乳类动物的皮肤具有保护、感觉、分泌、排泄、调节体温等功能。

至人类的皮肤，汗腺、皮脂腺高度发达，毛发较哺乳类动物的减少，立毛肌亦有所退化，但毛发多集于孔裂周围。真皮厚，分为浅在的乳头层和深在的网状层，皮肤附件中已无性腺。

（彭继跃　王翰章）

参 考 文 献

1. 皮昕主编．口腔解剖生理学．北京：人民卫生出版社，1997
2. 谷华运．中国人胚胎发育时序和畸胎预防．上海：上海医科大学出版社，1993．120～121，38～39
3. 刘贤钏．组织学与胚胎学．北京：人民卫生出版社，1994．215～280
4. 孟文．组织学与胚胎学．重庆：重庆大学出版社，1994．185～210
5. 南京医学院、浙江医科大学、上海第二医科大学．组织学胚胎学．江苏：江苏科学技术出版社，1994．213～215

6. 张成华、汪维伟. 人体解剖学与组织胚胎学. 重庆: 重庆大学出版社, 1996. 394～395
7. 刘斌、高英茂. 人体胚胎学. 北京: 人民卫生出版社, 1996. 228～239
8. 石玉秀. 组织学与胚胎学. 北京: 人民卫生出版社, 1998. 263～270
9. 王翰章. 中国口腔医学年鉴. 成都: 四川科学技术出版社, 1992, 1994, 1996, 1998

第二篇

HINESE STOMATOLOGY

颅颌面的生长发育

主编　赵美英

作者　赵美英　贾问炬　靳升荣
　　　陈丹鹏　周　征　杨红梅

第一章 概　述

颅、颌、面、耠的生长发育是口腔医学重要的理论基础，对口腔医学各临床学科的诊断治疗和预后判断提供科学的参考和指导，尤其是口腔正畸学。在颅、颌、面的生长发育过程中，在遗传和环境的多种因素影响下，可引起生长发育的异常，导致颅颌面畸形的产生，一旦畸形发生，又进一步影响颅颌面的正常生长发育。因此，颅颌面的畸形与生长发育是相互影响、相互制约的，所以大多数的发育畸形宜在生长发育期进行治疗。因此，口腔医师（尤其是正畸医师）必须研究和掌握颅颌面的正常生长发育规律，以及各类牙颌面畸形的发生发展，方能作出正确的诊断，制定出合理的治疗计划进行早期防治，从而不断的提高诊治水平。

第一节　生长发育的基本概念

为了更好地理解和掌握正常的生长发育知识，有必要对生长发育的有关基本概念有一明确的认识。

一、生长和发育

生长和发育不是同义词，但因正常的生长和发育是同时进行的，二者密不可分，故此二词需被连在一起使用。

生长（growth）：生长的定义是指活体在生物学的过程中数量上的正常变化，即个体解剖形态体积上的正常变化，如每年长几厘米，每天长几克。是直接或间接的由细胞分裂数目增加，细胞间质增长的结果。但也有体积变小的情况，如青春后期的胸腺。总之，生长是量的变化。

发育（development）：发育是生理上的正常变化，即活体从受精卵发展开始到精细的多功能状态，直至死亡的一系列不可逆的复杂的自然生理变化过程。

Moyer在总结颅颌面生长发育时指出，生长和发育是生物体从受精卵开始到出生直至死亡的一系列正常变化过程。从短期看是生理学改变，从长期观是遗传和进化的改变。生长是大小的改变，发育是生长加分化（differentiation）加改位（translocation）。

二、生　长　型

（一）生长型的概念

在研究和了解全身生长和发育的过程中，生长型（pattern of growth）是 ·个很重要的概念，他包括以下三方面的含义。

1. 生长型是反映身体各部分在生长发育过程中空间比例关系的变化。是一种复杂的比例关系，不是一个简单的比例关系，这种比例关系不仅仅反映在某一阶段，而是贯穿整个生长发育过程中，这种比例关系不断的变化，如胎儿3个月时，头部占全身长度的50%，而四肢仍发育不足，躯干尚未发育；此时颅相对于面部较大，几乎占整个头部的一半，表明胎儿期头部发育生长速度较快，尤以颅部为胜；出生时，躯干和四肢的发育速度快于颅面，头占整个身体长度的30%；6岁时降至16%；12岁时为14%；成年期仅为12%（图2-1-1)。以上变化反映了生长的头尾增减率（cephalocaudal gnadient of growth)，体现了生长增大的时间轴是从头向四肢延伸。

2. 正常生长型的另一表现为身体所有组织器官系统按其生理需要生长的速率不一致。

如图2-1-2所示。中枢神经系统在6～7岁时即已接近完成；身体的一般组织，包括肌肉、骨骼和内脏的生长则呈S形曲线，出生时生长较快，儿童期生长速度变慢，到青春期则快速生长；儿童时期淋巴组织的增生明显快于成年期；生殖组织在青春期以前生长缓慢，至青春期快速生长发育。

3. 生长型的可预测性。生长发育过程中的比例关系变化可用数学方法精确的计算，因此可以准确的预测各个时期的生长型变化的状况。

（二）面部生长型

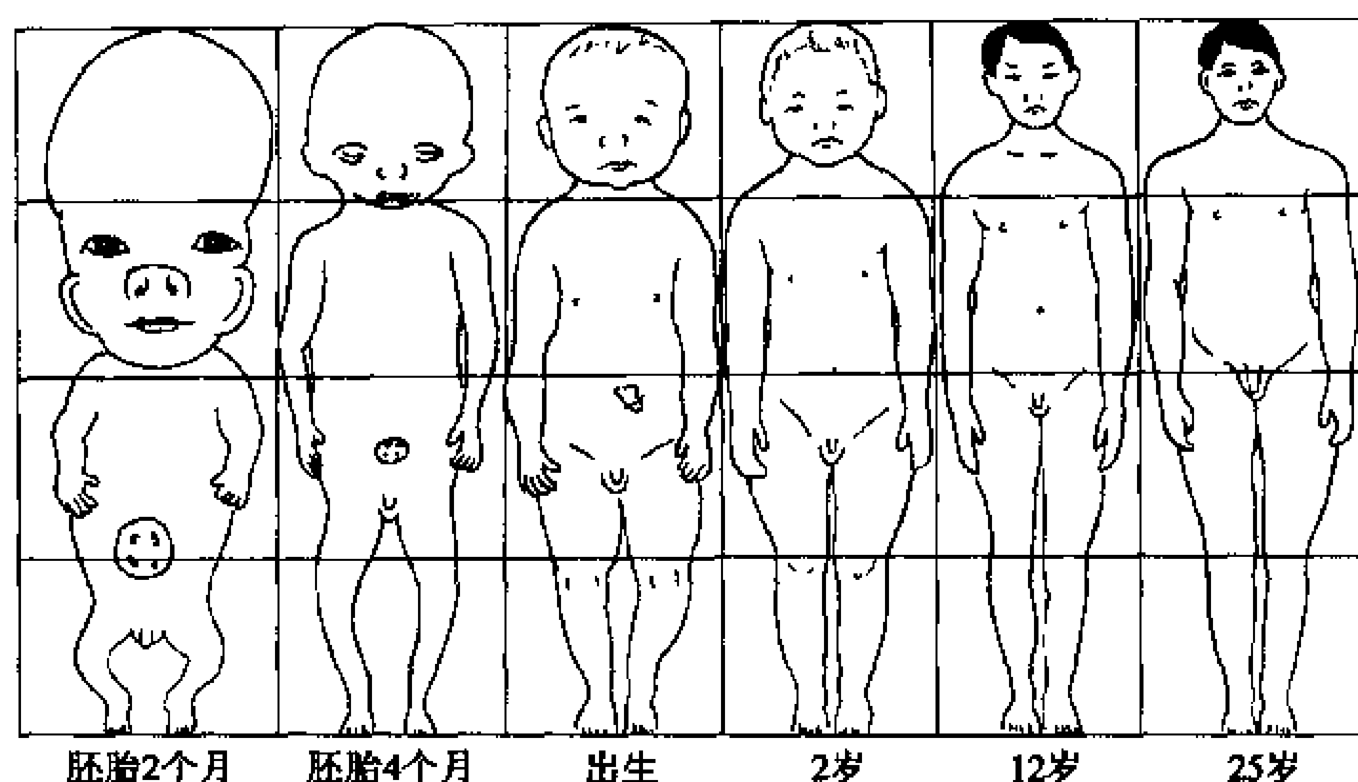


图 2-1-1 正常生长发育期全身身体比例的变化

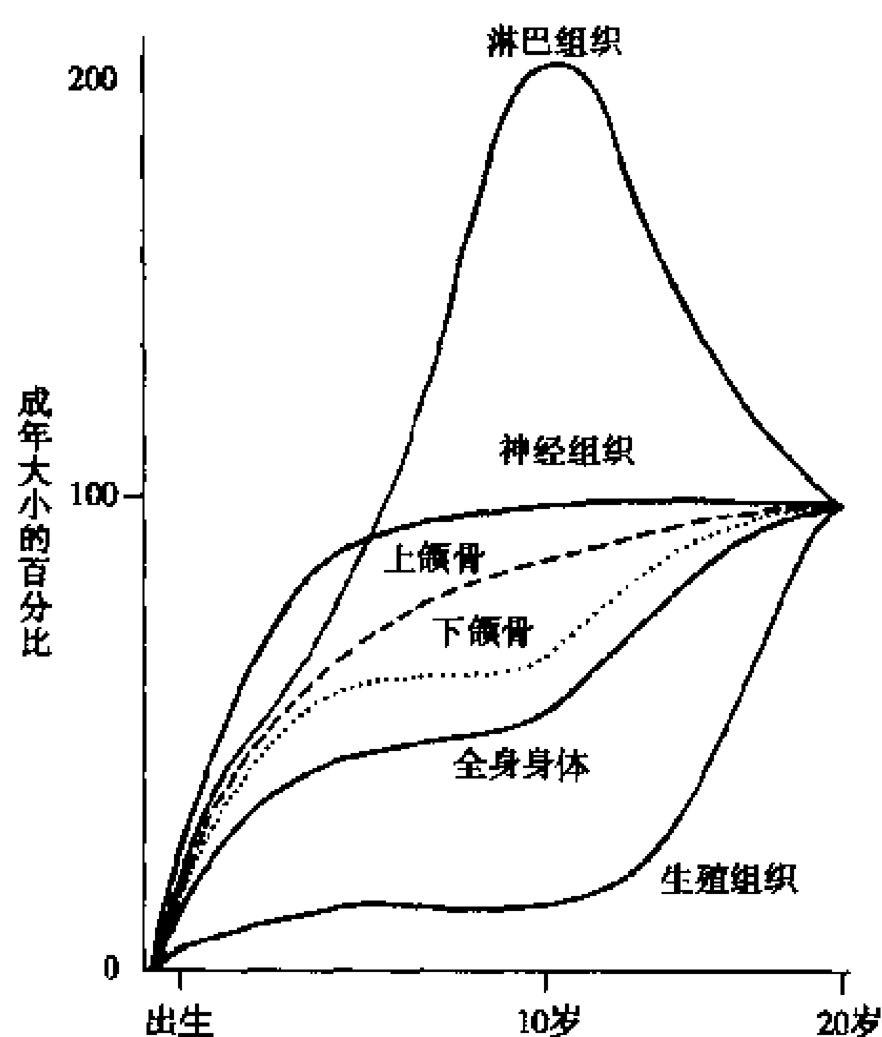


图 2-1-2 身体六种主要组织系统的生长曲线图

面部的生长特征可用面部生长型来表示，面部生长型(pattern of face growth)表现在以下三方面：

1. 面型一般可分为直面型（straight profile)、凸面型（convex profile）、凹面型（concave profile）三大类（图 2-1-3)。同一种族的个体，有类似的面部生长型，如白种人多为直面型，黑人多为凸面型，黄种人界于其间为中等突颌。他们的外形各不相同，其头影测量的均值有种族间的差异，但同一种族是相似的。

2. 同一家庭中的成员，有类似的面部生长型。

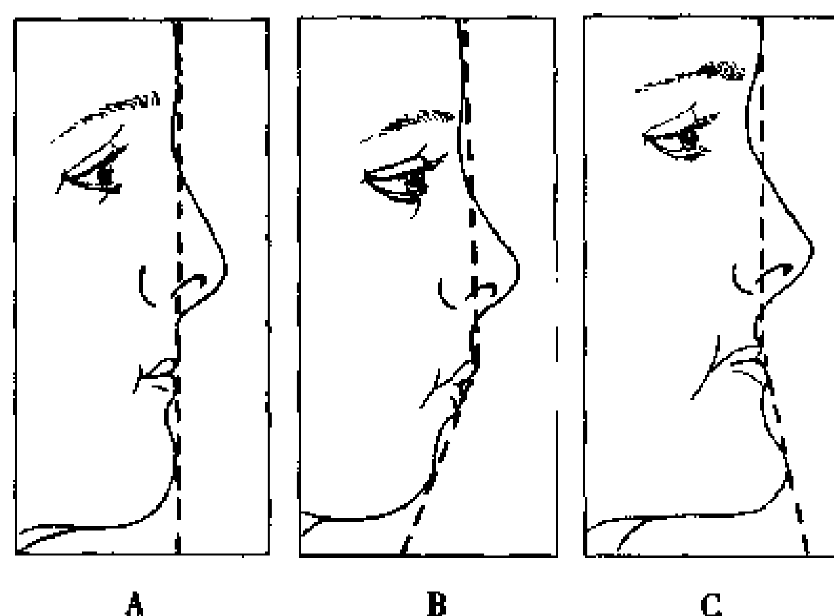


图 2-1-3 三种不同的面型
A. 为直面型 B. 凸面型 C. 凹面型

3. 同一个体，不同年龄阶段，面部生长型基本是一致的，有其连续性。如同一个体幼年时（5 岁）与青少年时（14 岁）的面型比较，在大小上虽然有明显的变化，但面型却基本相似。所以面部生长型即是面颌部生长遗传的表现型。

（三）面部生长型的分类

从面部的生长方向上，Graber 根据 Y 轴将面部生长型分为以下三种。

1. 平均生长型（average growth pattern） 如图 2-1-4 所示，下颌颏顶点沿着 Y 轴向前下生长。其关节窝的下降及髁突的垂直生长与上颌体及上牙槽突的垂直向下生长移动、下牙槽突的向上生长是平衡协调的。

2. 水平生长型（horizontal growth pattern） 该型的下颌生长呈逆时针方向的闭合旋转，其颏顶点明显向前上移动，皆因上颌和上下牙槽的垂直生

长小于关节窝和髁突的生长，即前面高与后面高不协调所致。多表现为短面型（short facial type），有深覆𬌗趋势（图 2-1-5）。

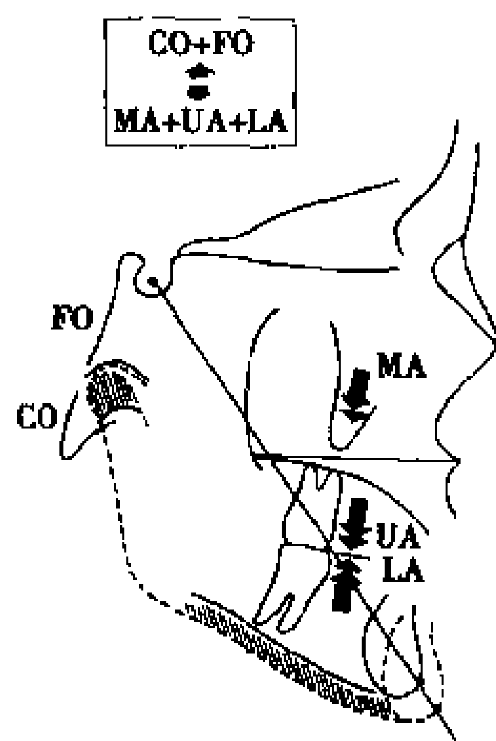


图 2-1-4 平均生长型表现为下颌颏顶点沿 Y 轴前下移位，这是因为髁突（CO）的垂直向生长，关节凹（FO）的下降与上颌骨（MA）和上牙槽（UA）的垂直向下生长，下牙槽（LA）的垂直向上生长相协调

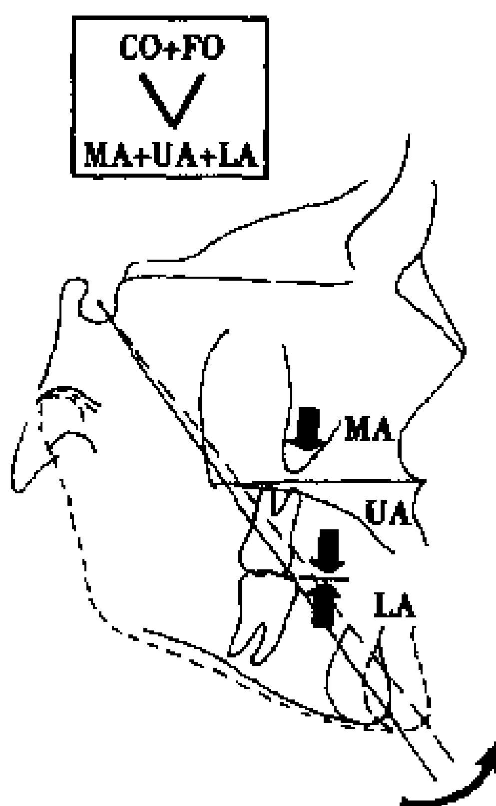


图 2-1-5 水平生长型为上颌骨（MA）上、下牙槽突（UA、LA）的垂直向生长较髁突（CO）和关节凹（FO）生长量小，下颌逆时针旋转，颏前移

3. 垂直生长型（vertical growth pattern） 垂直生长型的下颌呈顺时针的方向旋转，颏顶点明显向后下移位，上颌和上下牙槽突的垂直生长大于关节窝和髁突的生长，即前面高生长大于后面高的生长。多表现为长面型（long facial type），有开𬌗趋势，一般下颌平面角偏大，即临床较常见的所谓"高角病例"（图 2-1-6）。

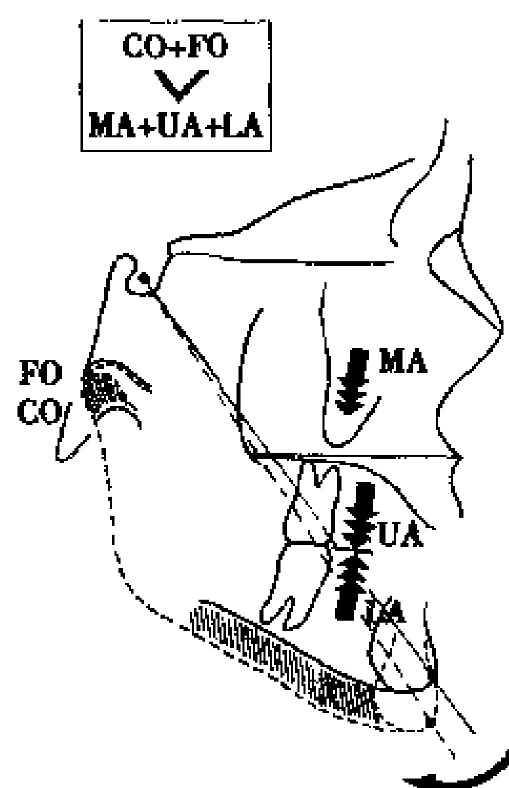


图 2-1-6 垂直生长型为上颌骨上、下牙槽突的垂直向生长较髁突和关节凹的生长量大，下颌顺时针旋转，颏后下移位

Nanda 根据 16 年的纵向研究进一步揭示，面部垂直生长型的骨性开𬌗和水平型的骨性深覆𬌗，其上下前面高的生长各不相同，在第一恒磨牙萌出的较小年龄即已有显露，在生长发育期间，深覆𬌗的前上面高增长多，开𬌗则是前下面高过度增长。颅面其他部分的生长量和生长速度亦不相同。如 9～15 岁儿童前颅底（SN），后颅底（S-AR）的长度，后面高（S-Go）均为水平生长型大于垂直生长型的儿童。在 9～15 岁的 6 年期间，前颅底的增长，水平型为 4.46mm，垂直型为 3.52mm；后颅底和后面高的增长，水平生长型分别为 9.16mm 和 11.05mm，垂直生长型分别为 4.47mm 和 10.8mm。垂直生长型和水平生长型儿童下颌角的生长变化也不相同。水平生长型儿童 9 岁时下颌角平均为 125.5°，15 岁时减少 2.89°；垂直生长型者 9 岁时平均 133.4°，15 岁时减少 2.42°。表明垂直生长型者不但下颌角比水平生长型大，且生长过程中其减少较水平型者为少。

据研究证实垂直生长与水平生长型的前后高比率不相同。Jarabak 利用该比率判断儿童的面部生长型。其计算方法如下：

$$前后面高比率 = \frac{后面高\ (S-Go)}{前面高\ (N-Me)} \times 100\%$$

前后面高比率低于 62%，为垂直生长型趋势，该比率超过 65%，则为水平生长型趋势。Nanda 调查显示，水平生长型儿童 9 岁时平均前后面高比率为 67.5%，15 岁时增长到 69.9%；垂直生长型

儿童9岁时平均前后高比率为60.1%，15岁时增长至62.7%，以上种种资料均表明两种不同生长型之间存在的差异。

了解不同生长型差异的重要意义在于指导临床，以便作出正确的诊断，选择治疗的良机和合理的治疗计划，判断预后，尤其是对正畸临床实践。因不同的生长型，其治疗原则和预后均不相同。如不同的生长型对在矫治过程中支抗的要求不相同，垂直生长型的磨牙由于受向前殆力的影响，常促使牙弓前移，提示要加强支抗；对拔牙与否的边缘病例，垂直生长型者倾向于拔牙，水平生长型者则慎拔牙；对Ⅱ类牵引，垂直生长型者慎用或忌用，因可使磨牙伸长，据研究上下磨牙伸长1mm，则可使下颌后下旋转2.5°，可加重面下高（图2-1-7），而水平生长型者用Ⅱ类牵引可伸长磨牙改善深覆殆。各类错殆畸形中均可存在这两种不同的面部生长型，在生长发育的过程中，垂直生长型者可加重安氏Ⅱ类错殆畸形，但对Ⅲ类错殆的发展有改善趋势；而水平生长型者，对Ⅱ类下颌后缩病例有改进趋势，但对Ⅲ类错殆的发展不利。但不论是Ⅲ类或Ⅱ类错殆畸形，只要是明显的垂直生长的高角病例，均是较疑难的病例。也可说面下1/3过长的垂直生长型，矫治是困难的，效果差，不易取得患者的满意，因面下1/3过长最影响外貌的美观。因此垂直生长型的儿童应早期进行矫治是明智的，正颌外科手术也可较早进行。对明显的水平生长型的骨性深覆殆，矫治同样是困难的，尤其是男性，其下颌生长的时间和生长量均较女性为长、为多，更应早期治疗，且要过度矫治。不同生长型矫治后均须保持到生长高峰之后，也可说要保持到生长发育基本完成后，以防复发。

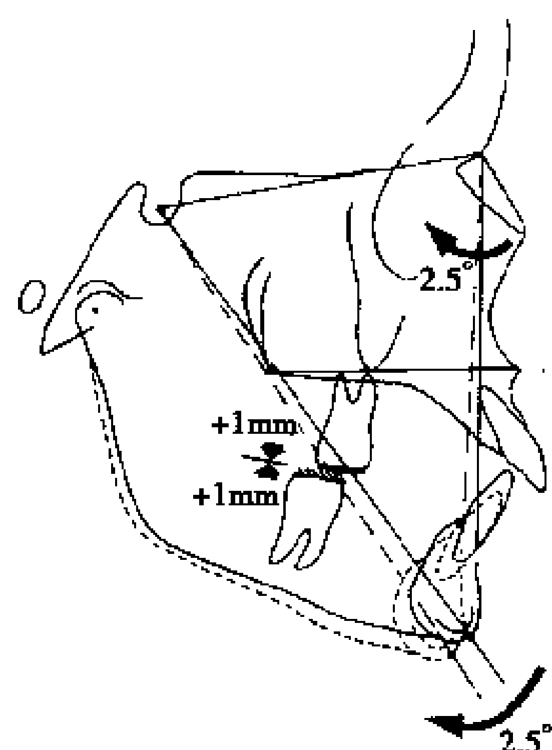


图2-1-7 上、下磨牙各伸长1mm对下颌位置的影响。此时SNB减少2.5°，Y轴顺时针旋转2.5°

三、生长变异

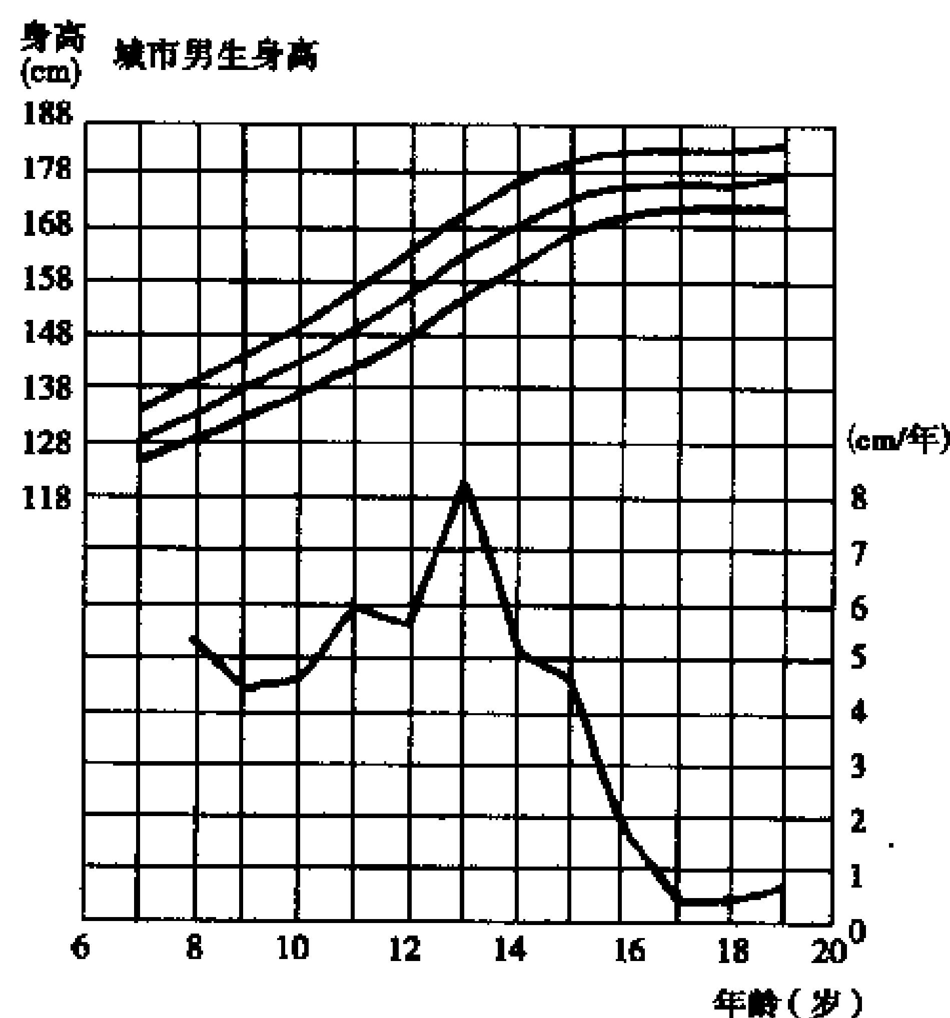
变异是自然界的规律，变异是遗传和环境因素所形成的，在所有个体中没有一个特征是相同的。遗传是物种得以繁衍的根基，变异是生物体得以生存的保证，是进化的基础。每一个个体在生长发育

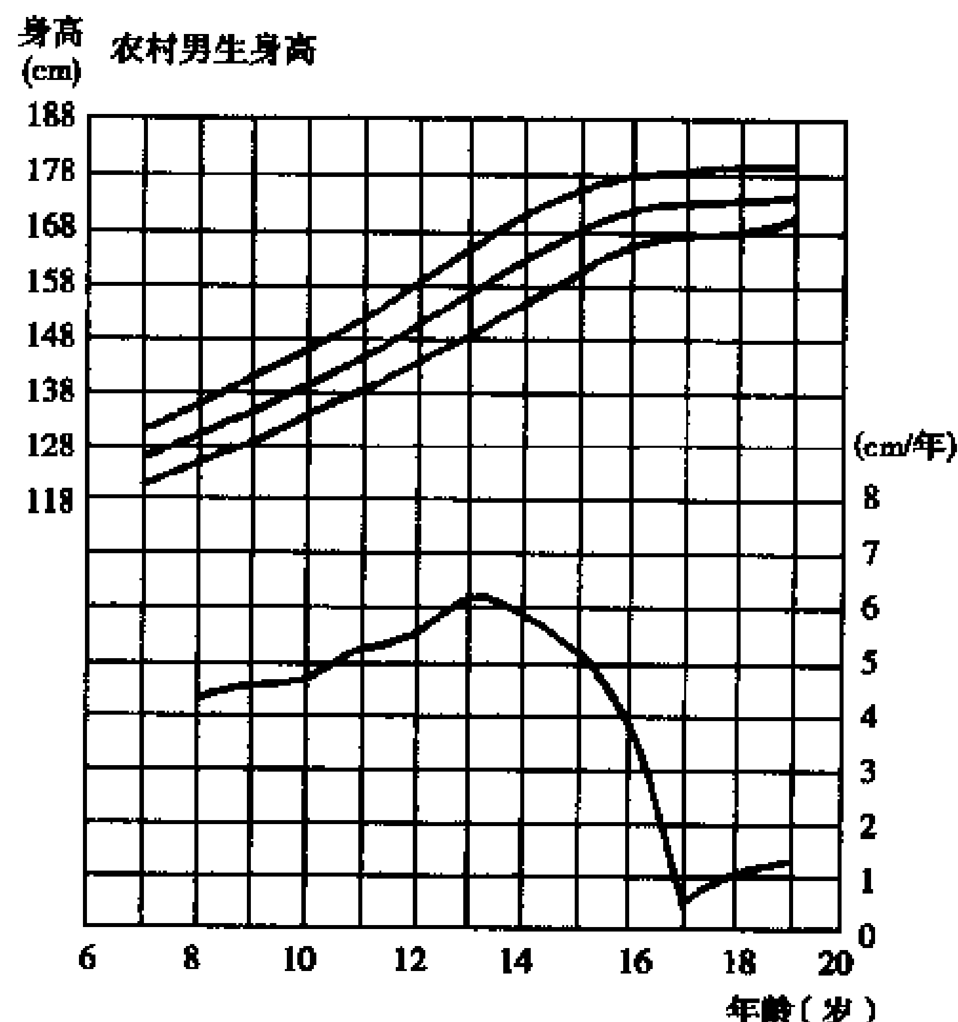
表2-1-1 四川省城市汉族中小学生各年龄组身高测量（1995年）

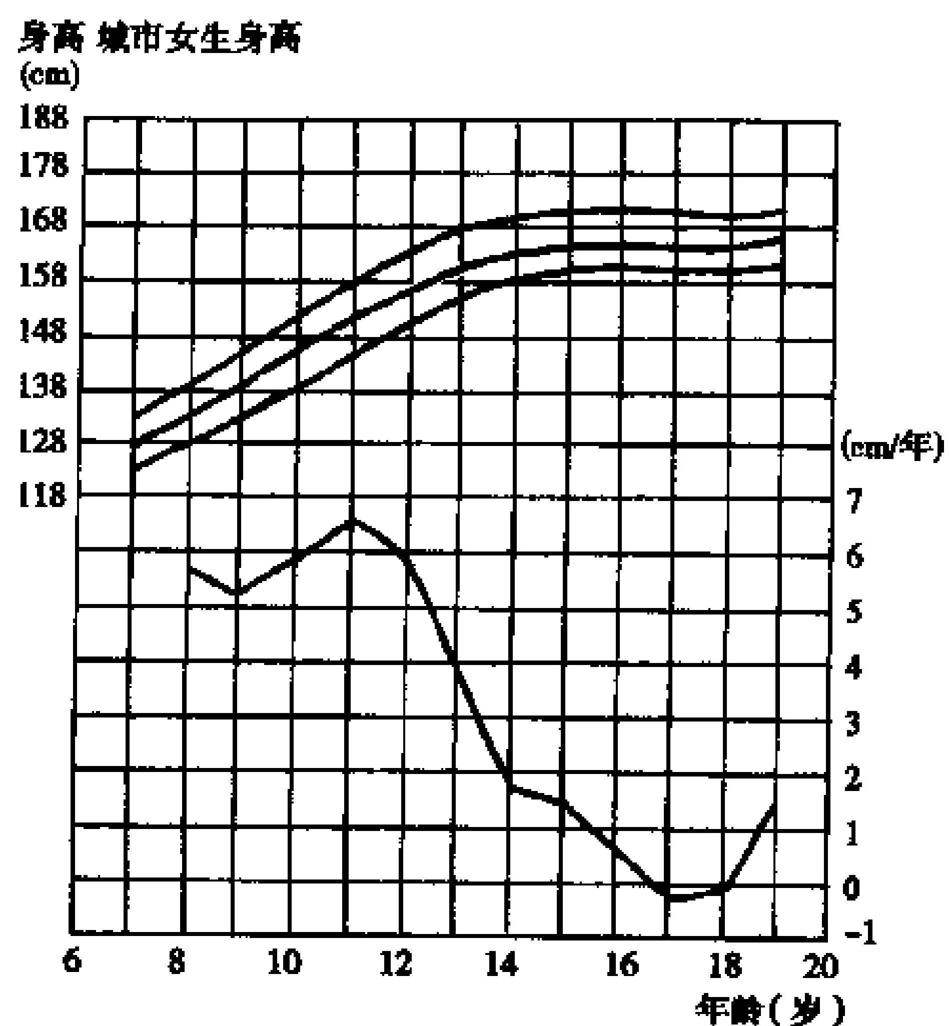
年龄（岁）	男（8246人）			女（8160人）		
	$\bar{x}\pm s$（cm）	AI（cm）	N（人）	$\bar{x}\pm s$（cm）	AI（cm）	N（人）
7	121.1±5.0		660	120.1±5.1		647
8	126.6±5.2	5.5	664	125.9±5.3	5.8	665
9	131.1±5.8	4.5	658	131.1±6.0	5.2	659
10	135.7±6.4	4.6	657	137.0±6.8	5.9	657
11	141.7±7.2	6.0	669	143.6±7.0	6.6	660
12	147.3±7.9	5.6	653	149.6±6.3	6.0	650
13	155.6±8.4	8.3	687	153.4±5.5	3.8	684
14	160.7±7.6	5.1	709	155.1±5.3	1.7	599
15	165.4±6.2	4.7	682	156.5±5.2	1.4	656
16	167.2±5.7	1.8	662	157.1±5.1	0.6	659
17	167.7±5.6	0.5	664	156.9±5.2	-0.2	662
18	168.2+5.6	0.5	670	156.8±5.1	-0.1	653
19	168.9±5.7	0.7	211	158.4±5.4	1.6	309

的过程中均可发生一定程度的改变，称为生长变异(growth variability)。变异可从许多方面来证实，如身体的生长（一般从身高体重来反映，身高体重是连续变异）可用度量测量，以统计学方法进行分析，可从大量同性别，同年龄，相似经济水平和同一种族的人群中，发现不同量的变异范围。因此，从逻辑上就引起什么是"正常"的定义问题。正常(normal)的概念可以理解为一般的、常见的或典型的。正常一般有一定的标准，可以多方面来判断和理解，如可从进化、功能、审美观等诸多方面。

虽说临床上要判断个体的变异是否超出了正常范围有一定的困难，但确定了什么是正常，即可迎刃而解，如身高体重一般可以反映身体的生长发育状况，常可用标准生长曲线图作比较，即可捕捉信息。如图2-1-8，2-1-9及表2-1-1，2-1-2，2-1-3，







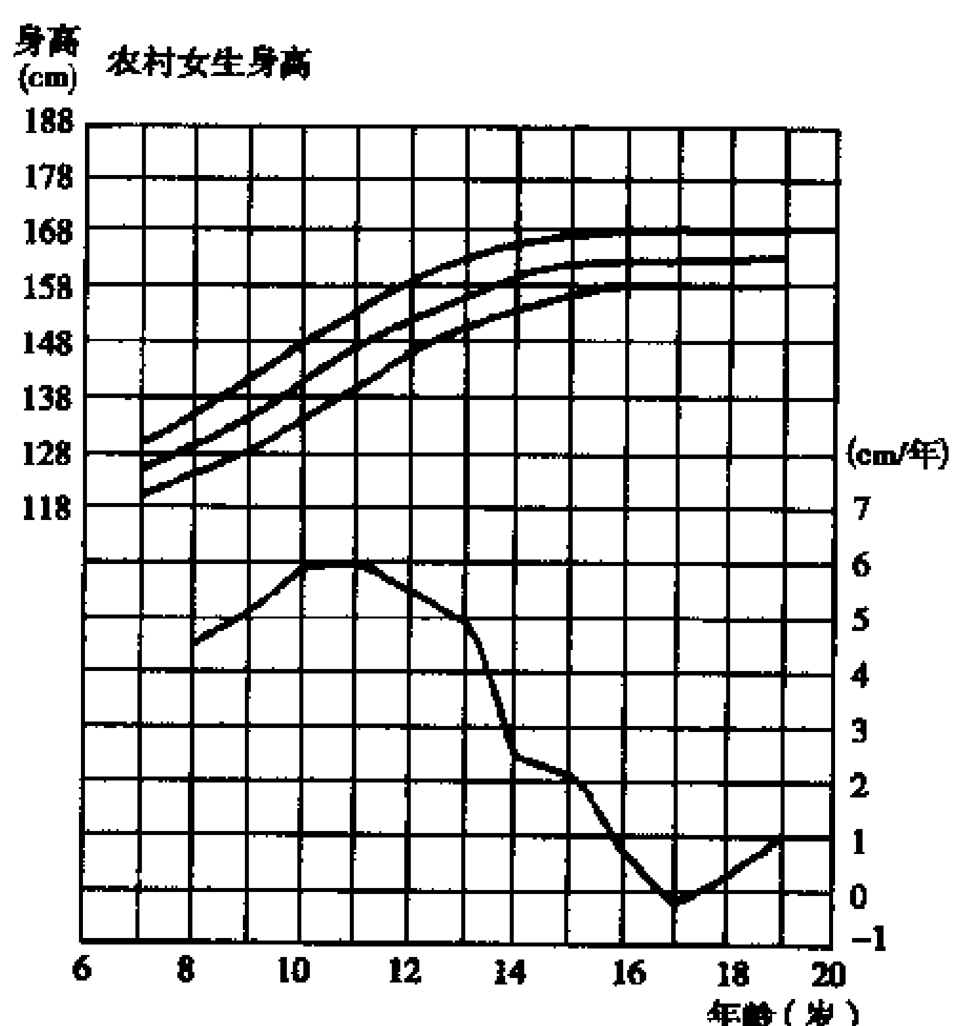


图2-1-8　四川省7～19岁城乡男女身高标准生长曲线图

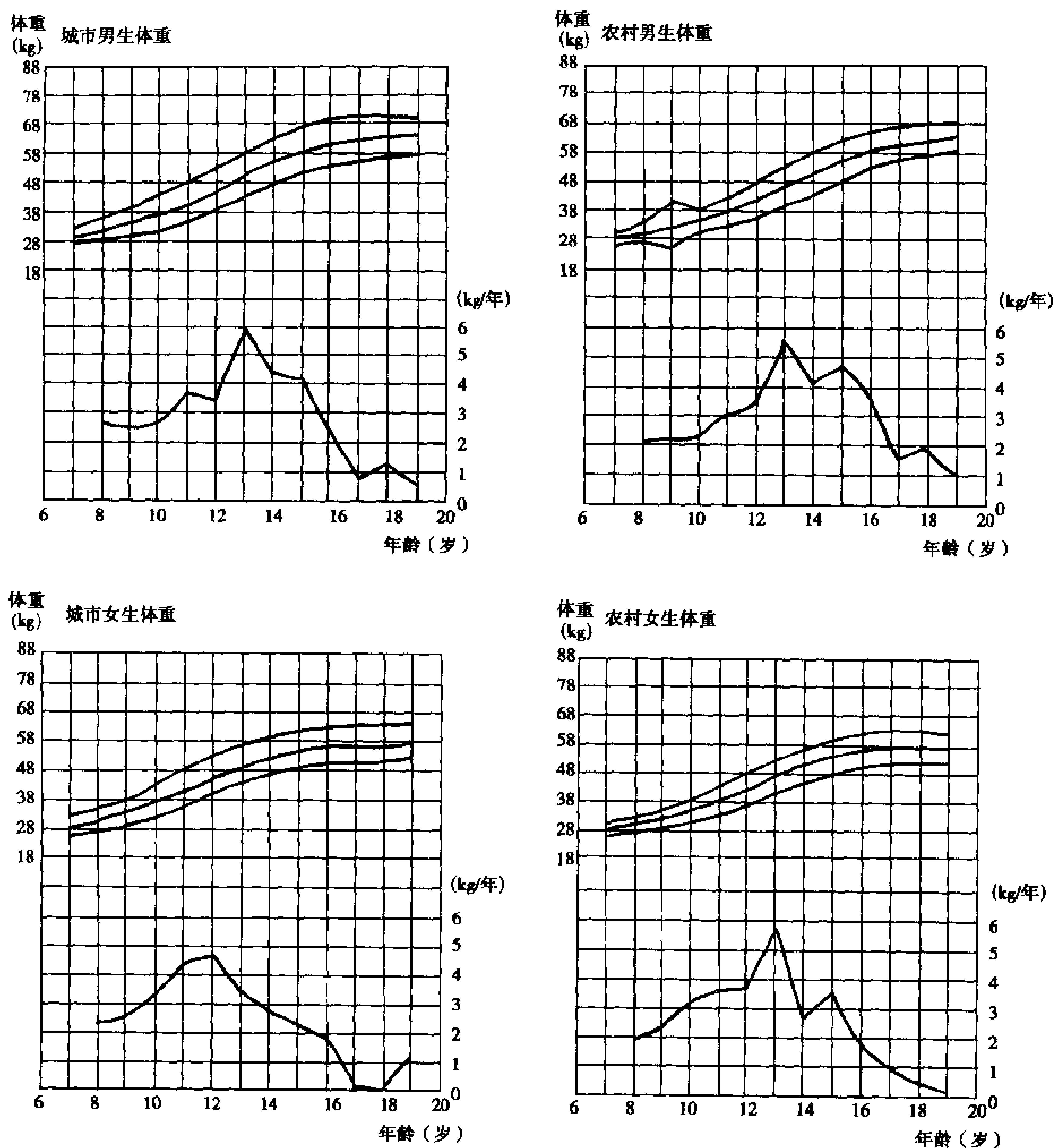


图 2-1-9 四川省 7～19 岁城乡男女体重标准生长曲线图

2-1-4 为中国四川省 32524 例，年龄在 7～19 岁间的中小学生男女身高体重的标准生长曲线图及城乡男女标准身高体重表，若要判断一名儿童的生长发育是否有变异可从标准曲线图的正常范围内查找、比较，即可直观地显示出该儿童的全身发育状态。如患者王某某（图 2-1-10）女，13 岁 9 个月的身高体重，从患者 7 岁到 14 岁的年增长值可绘出的生长曲线与标准生长曲线比较，即可见该女学生生长发育较正常女孩的平均生长期为迟。且曲线走势正趋上升，提示患者正处于青春高峰前期或进人高峰期，正是进行矫治，特别是进行功能矫治治疗的最佳时期。

从进化角度判断，当今在世存活的个体，基本上属于正常，极其希奇古怪变异的个体，虽有当今高度发达的科学技术可以治疗，但最终只能消亡。

表 2-1-2 四川省乡村汉族中小学生各年龄组身高测量（1995 年）

年龄（岁）	男（8027 人）			女（8091 人）		
	$\bar{x}\pm s$（cm）	AI（cm）	N（人）	$\bar{x}\pm s$（cm）	AI（cm）	N（人）
7	118.5±5.1		660	117.4±4.9		645
8	122.6±5.4	4.4	660	121.8±5.3	4.4	681
9	127.2±5.5	4.6	653	126.8±6.0	5.0	650
10	131.9±6.9	4.7	653	132.8±6.8	6.0	675
11	137.2±6.7	5.3	644	138.8±7.1	6.0	655
12	142.7±7.6	5.5	648	144.3±7.3	5.5	669
13	148.9±8.3	6.2	646	149.2±6.0	4.9	659
14	154.8±7.9	5.9	645	151.6±6.2	2.4	650
15	160.0±7.0	5.2	658	153.7±5.1	2.1	672
16	163.9±5.6	3.9	644	154.4±5.2	0.7	660
17	164.4±5.5	0.5	654	154.3±4.8	−0.1	646
18	165.5±5.9	1.1	646	154.6±5.0	0.3	615
19	166.9±5.0	1.4	216	155.6±4.7	1.0	214

表 2-1-3 四川省城市汉族中小学生各年龄组体重测量（1995 年）

年龄（岁）	男（8246 人）			女（8160 人）		
	$\bar{x}\pm s$（kg）	AI（kg）	N（人）	$\bar{x}\pm s$（kg）	AI（kg）	N（人）
7	21.8±3.0		660	21.0±3.0		647
8	24.4±4.0	2.6	664	23.4±3.3	2.4	665
9	26.9±4.9	2.5	658	25.9±4.3	2.5	659
10	29.5±5.6	2.6	657	29.3±5.2	3.4	657
11	33.2±6.4	3.7	669	33.7±6.3	4.4	660
12	36.6±6.9	3.4	653	38.4±6.6	4.7	650
13	42.7±8.0	6.1	687	41.8±6.2	3.4	684
14	47.1±8.0	4.4	709	44.6±6.4	2.8	599
15	51.3±8.0	4.2	682	46.9±6.1	2.3	656
16	53.7±7.4	2.4	662	48.8±6.4	1.9	659
17	54.6±7.4	0.9	664	48.9±6.1	0.1	662
18	55.9±7.3	1.3	670	48.9±6.9	0.0	653
19	56.5±5.8	0.6	211	50.4±5.6	1.5	309

表 2-1-4 四川省乡村汉族中小学生各年龄组体重测量（1995 年）

年龄（岁）	男（8027 人）			女（8091 人）		
	$\bar{x}\pm s$（kg）	AI（kg）	N（人）	$\bar{x}\pm s$（kg）	AI（kg）	N（人）
7	20.3±2.5		660	19.9±2.3		645
8	22.5±3.5	2.2	660	21.8±2.6	1.9	681
9	24.7±7.9	2.2	653	23.9±3.3	2.1	650
10	26.9±3.9	2.2	653	27.0±4.2	3.1	675
11	29.9±4.7	3.0	644	30.6±5.4	3.6	655
12	33.2±5.4	3.3	648	34.3±5.8	3.7	669
13	38.8±6.6	5.6	646	40.0±5.9	5.7	659
14	42.9±7.0	4.1	645	42.6±6.5	2.6	650
15	47.7±6.9	4.8	658	46.3±5.5	3.7	672
16	51.6±5.3	3.9	644	48.1±5.3	1.8	660
17	53.1±5.6	1.5	654	49.1±5.2	1.0	646
18	55.1±5.3	2.0	646	49.6±5.1	0.5	615
19	56.2±5.1	1.1	216	49.9±5.3	0.3	214

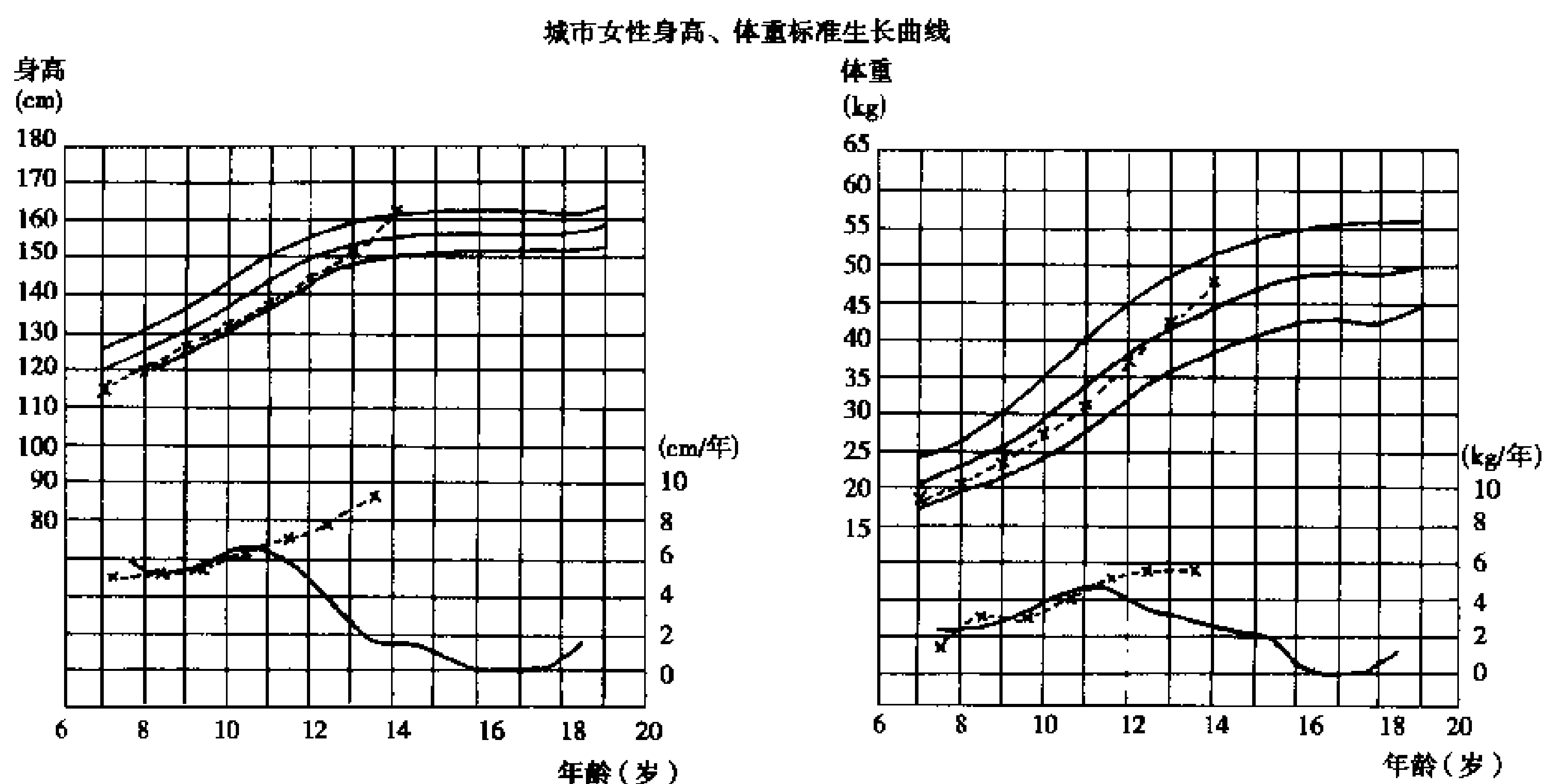


图 2-1-10 患者王某某 7～14 岁时身高体重的生长曲线与标准生长曲线比较
×···×··· 标准生长曲线

从功能角度出发，大多数正常个体均能与环境相适应，确立体内的平衡，存活于世。

正常与否常受审美观的影响，如文化、风俗习惯、宗教等，有人认为胖比瘦美，而现今青年女性追求瘦为时尚；有人认为直面型比突面型美等等。在口腔临床上，常常将正常与理想相提并论，尤其是对理想𬌗的追求，实际上，在现实中完美的理想𬌗是很少的，不是治疗追求的目标。其实错𬌗畸形治疗大多数都是在正常的生长变异范围之内，只要达到个体功能、美观和协调稳定即可。因此，在临床实践中，特别是治疗计划，将正常值作为治疗标准，不仅不合逻辑，也是不合理的，只能有害无益。正常值仅供参考。

四、生 长 期

生长期是生长发育中又一重要概念。在正常生长发育过程中，机体的生长不是按同一速率随年龄的增长而增长，而是一个时期快速生长，一个时期速度减缓，这种现象称为生长期（growth timing）。颌面部的生长快速期和缓慢期与身体发育基本一致（图 2-1-11）。第一个快速期为 3 周～7 个月，第二快速期为 4～7 岁，第三快速期为 11～15 岁，即青春快速迸发期，青春迸发期是学者们最感兴趣的课题，尤其是判断个体青春期何时开始，因其与错𬌗畸形的矫治关系密切。每个个体均有生长迸发期，图 2-1-12 为 18 世纪法国贵族 De Montbeillard 所测其子从出生到 18 岁时的身高曲线图，可见其子的第三快速期即青春迸发期开始于 11 岁，其高峰期约 14 岁，此为最早公开发表的纵向生长发育资料之一。

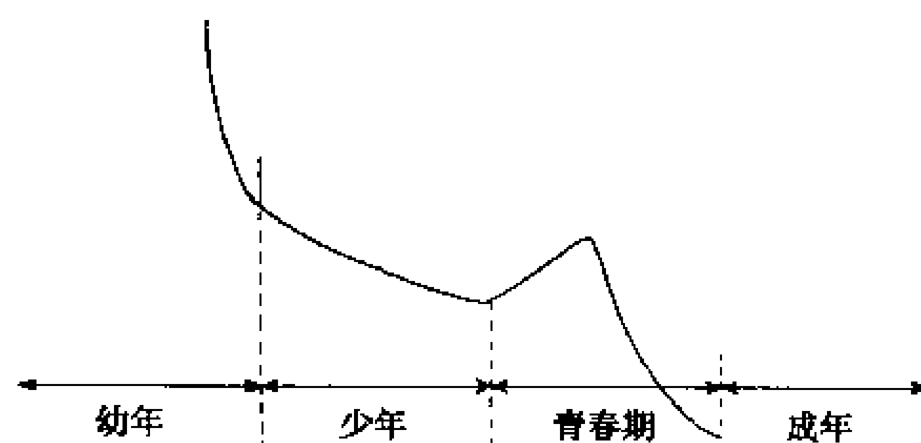


图 2-1-11 不同的生长期生长速度不同

生长期主要受遗传控制，也受环境、疾病、营养等环境因素的影响，不同个体的生物钟（biologic clocks）不同，生长期也表现出时间变异。人类青春快速生长期的时间变异表现得很明显，一些个体生长快、早成熟，面另一些个体生长发育较慢，成熟较晚。图 2-1-13 为 3 名均为 14 岁的男孩，明显处于不同的成熟状况。另外时间变异所引起的青春期的生长效应，在女孩特别明显，性成熟伴随着生长高峰，月经初潮标志着性成熟，以月经初潮为

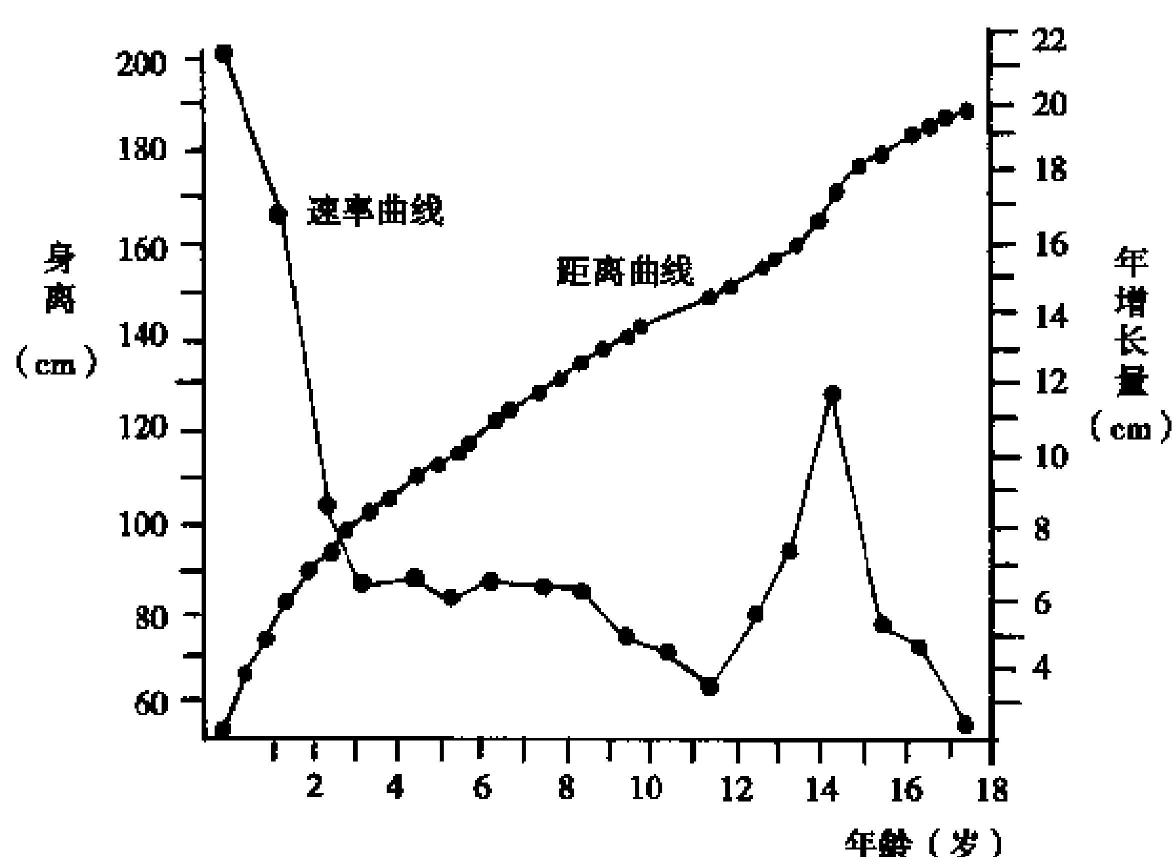


图 2-1-12 De Montebeillard 之子从出生至 18 岁的身高曲线图
(Redrawn from Tanner JM: Growth at Adolescence, 2nd ed. Oxford, 1962, Blackwell Scientific publications)

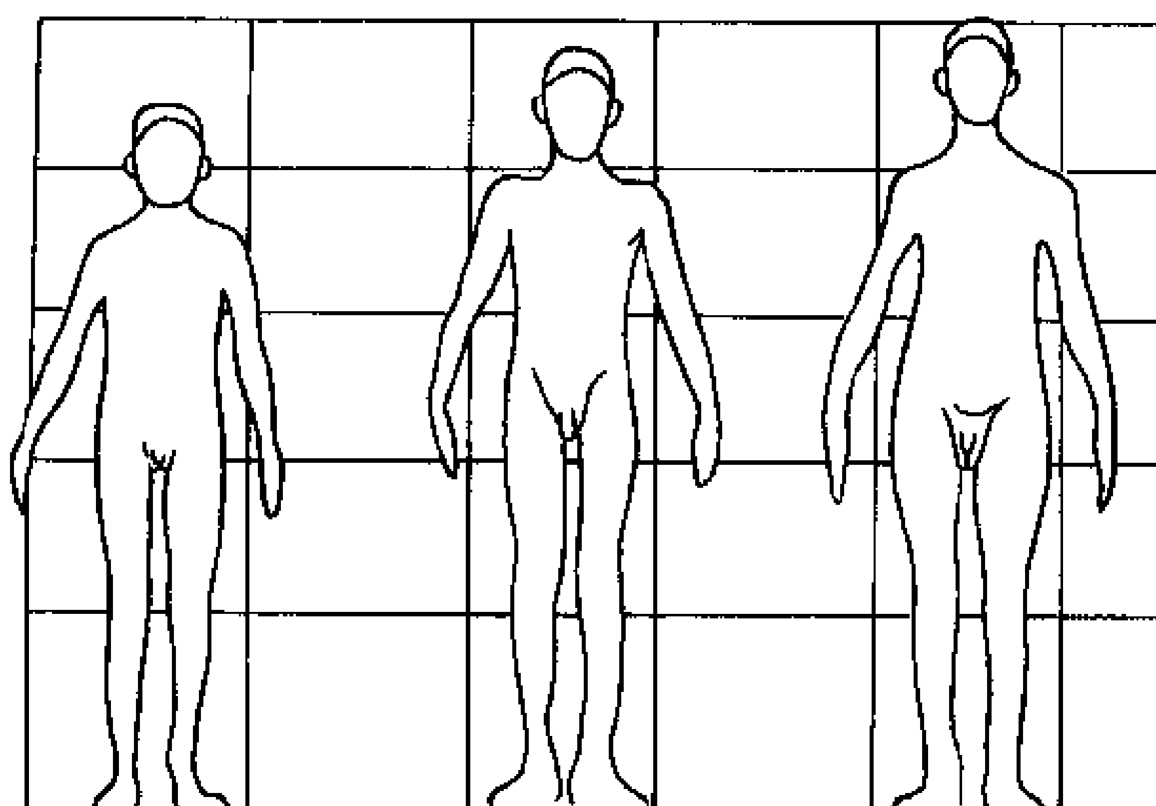


图 2-1-13 3 名 14 岁男孩处于不同的成熟状况

标志，从生长曲线的比较中（图 2-1-14），可明显看出女孩成熟的时间有早、中、晚的差异。且月经初潮均在身高高峰期之后，据 Bjork 的研究证实，月经初潮决不在身高高峰期之前，而是其后一年半左右。据 Stuart 研究认为早成熟的儿童身高较高，身体较强壮，青春期开始的时间早于弱小的儿童。

生长期的变异还反映在性别上。在正常情况下，男孩青春高峰期开始的时间平均比女孩晚 2 年左右。其生长率大于女孩（图 2-1-15）。青春迸发期持续的时间男性亦大于女性。

从四川省城乡随机抽查 32524 名中小学生（男 16273 人，女性 16251 人）的资料中还得出以下结果：（图 2-1-16，2-1-17，2-1-18，2-1-19）

1. 无论城乡男女，在青春期内，身高体重均随年龄增加呈上升增长趋势。

2. 在青春期身高的增高年龄，男生约在 12.6 岁，女生约为 10.5 岁。

3. 无论城乡男女，身高体重的增长，约在 13～14 岁时才开始出现性别差异。

4. 青春期的生长，女孩早于男孩约 2 年左右，与文献报道一致。

5. 无论身高体重，无论男女性别，均为城市高于农村，体现出城乡差别。

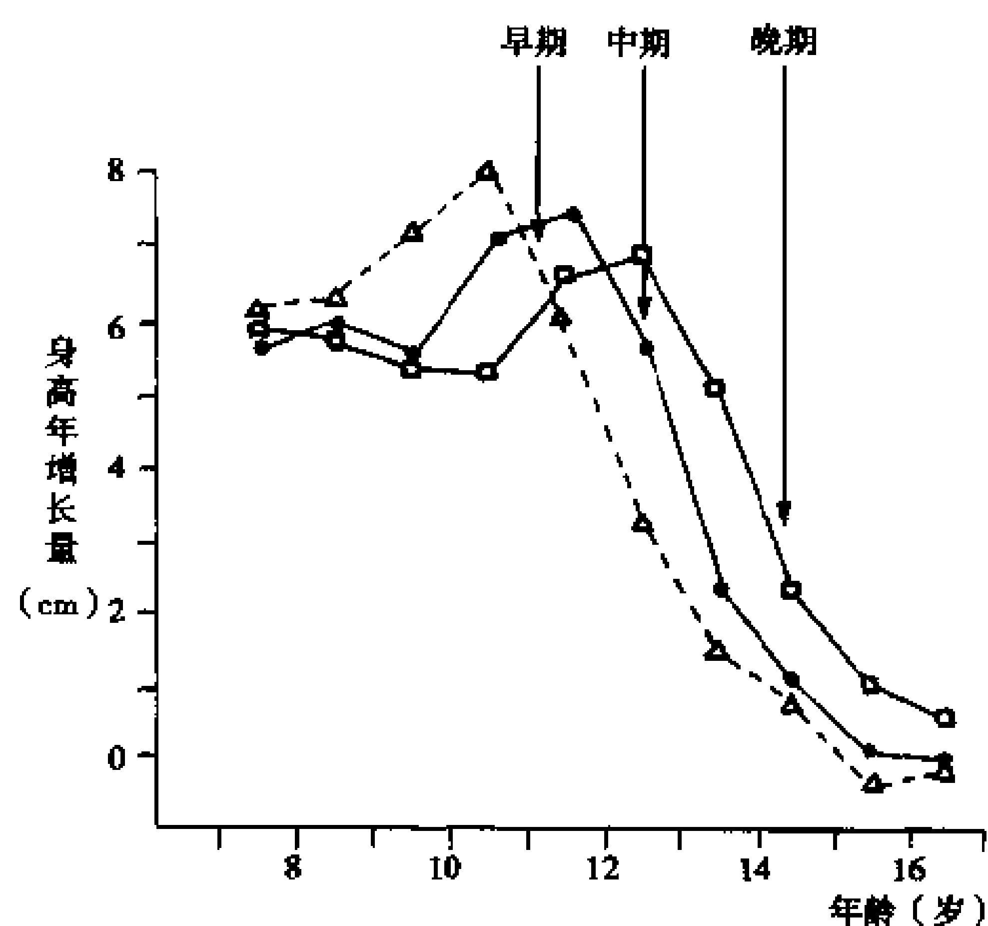


图 2-1-14 早、中、晚成熟女孩的生长曲线
她们的月经初潮均在生长高峰之后

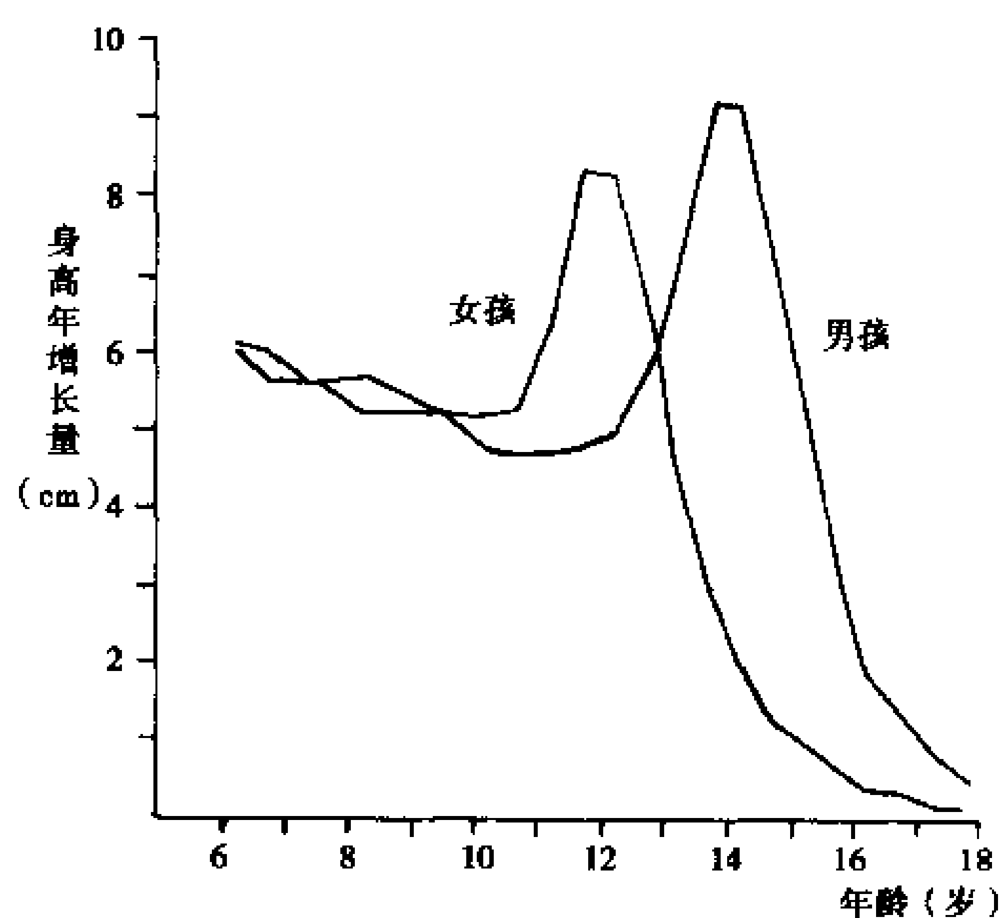
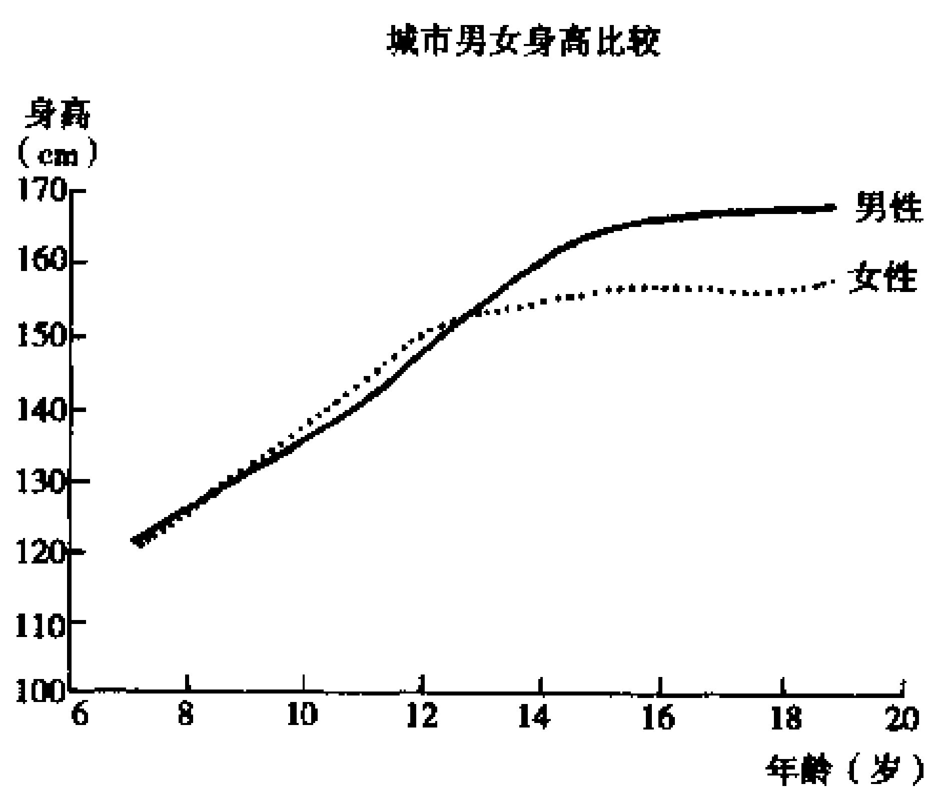


图 2-1-15 男孩、女孩青春期生长速率曲线的时间差别



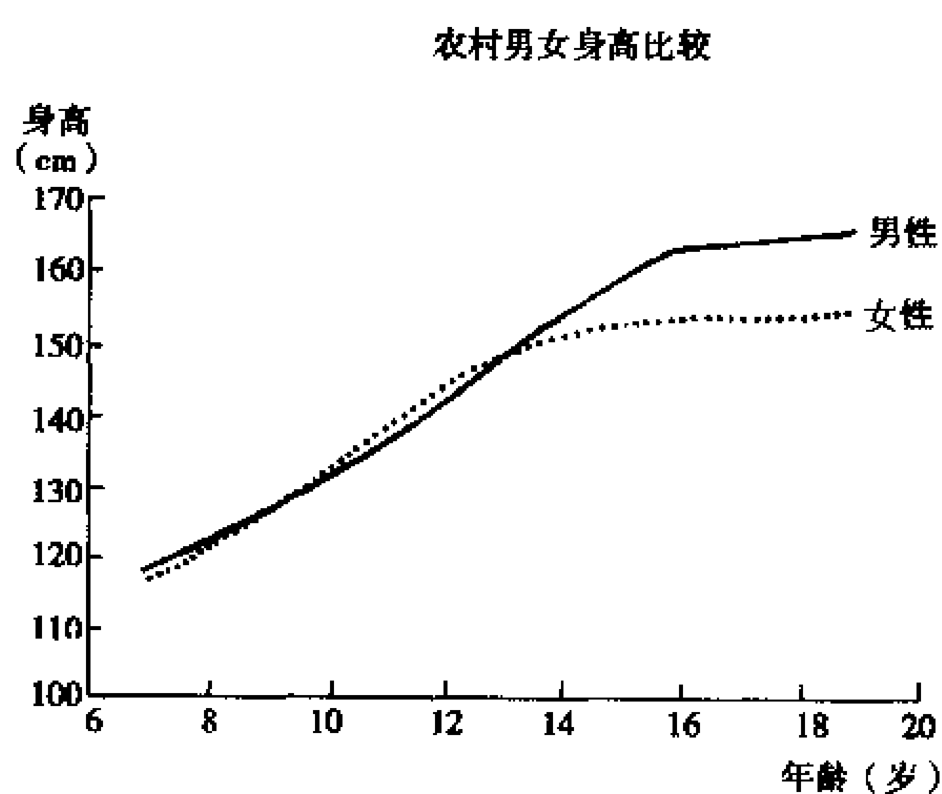
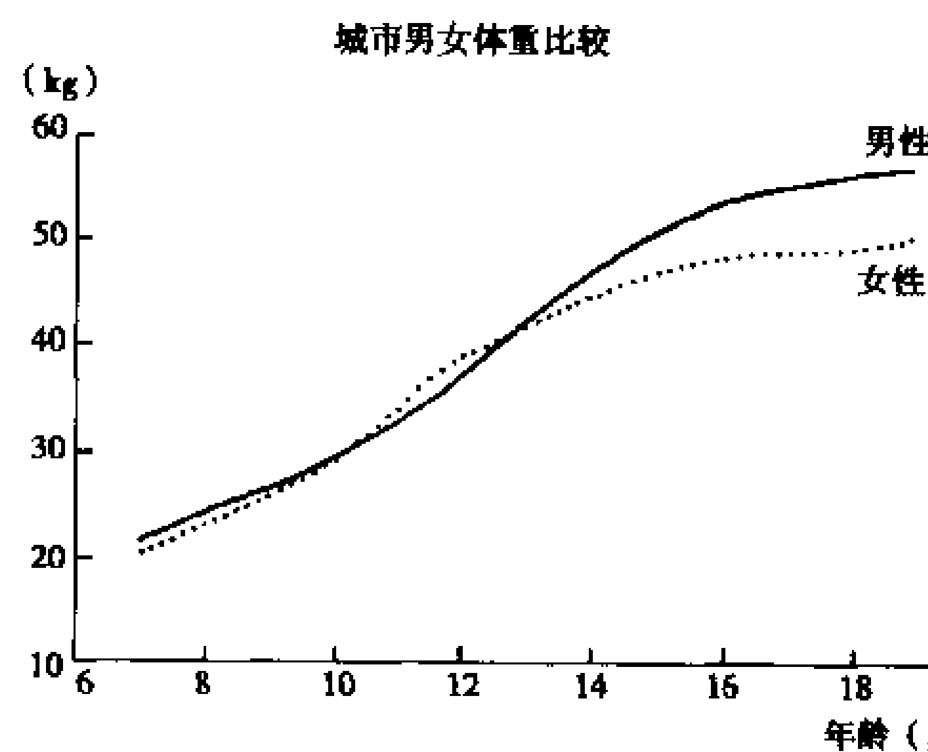


图 2-1-16 男女性城乡身高比较



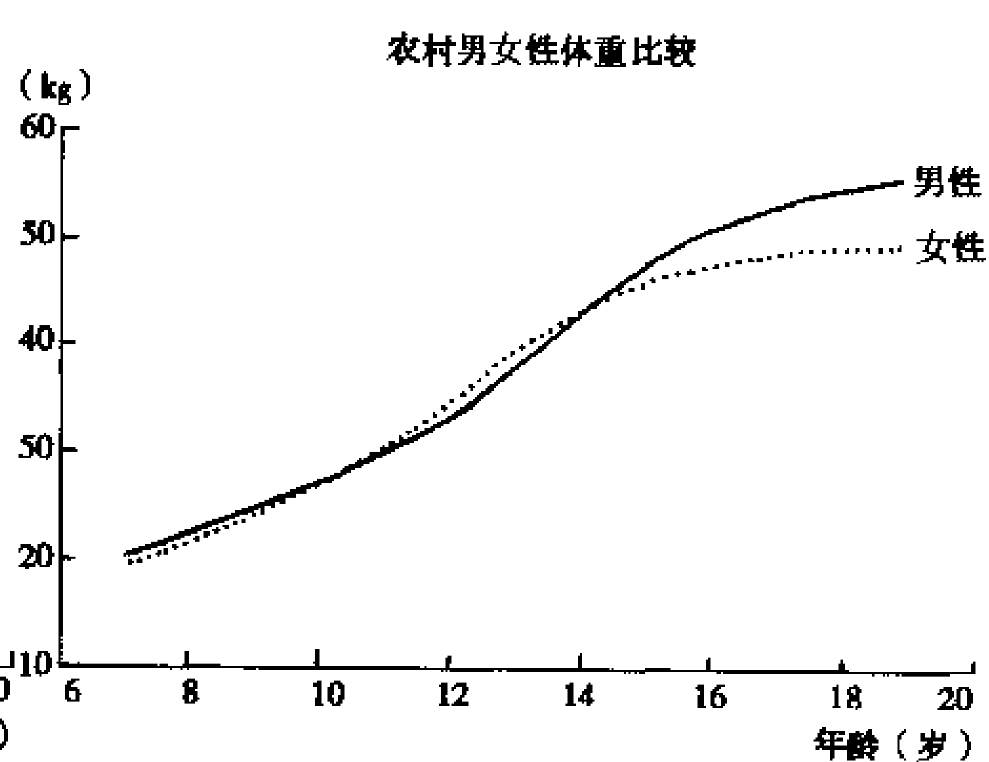


图 2-1-17 男女性城乡体重比较

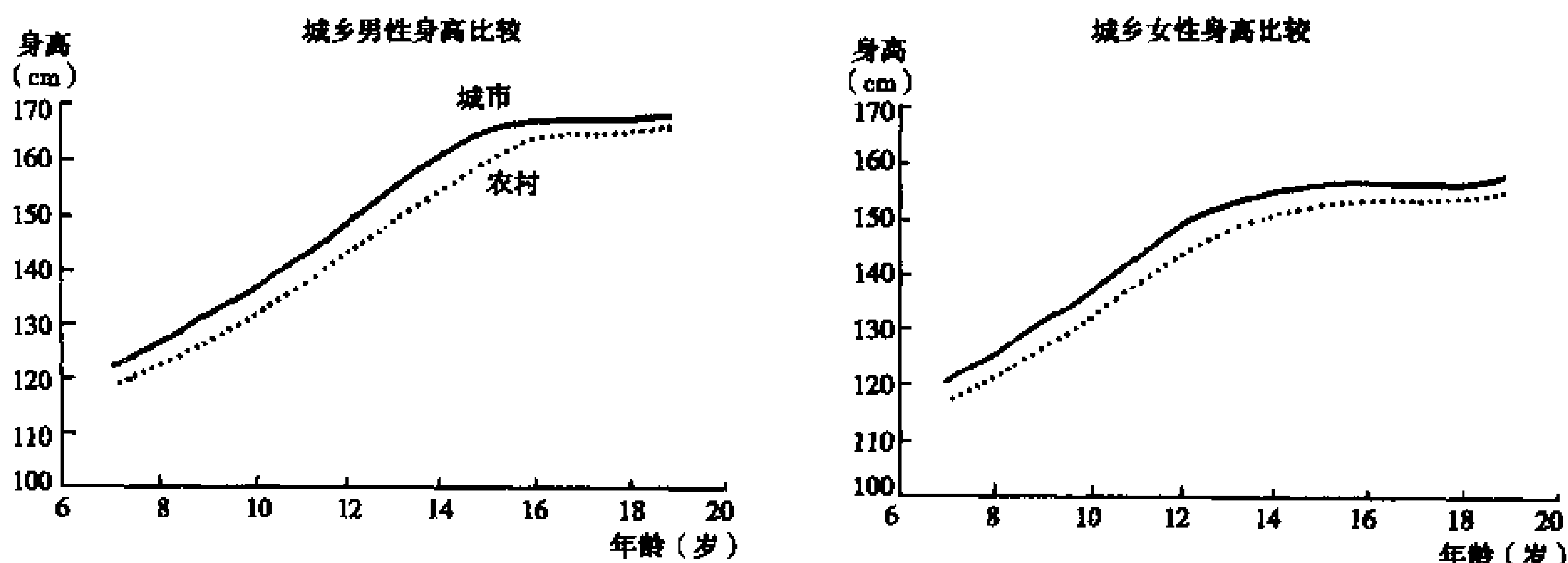


图 2-1-18　城市农村男女身高比较

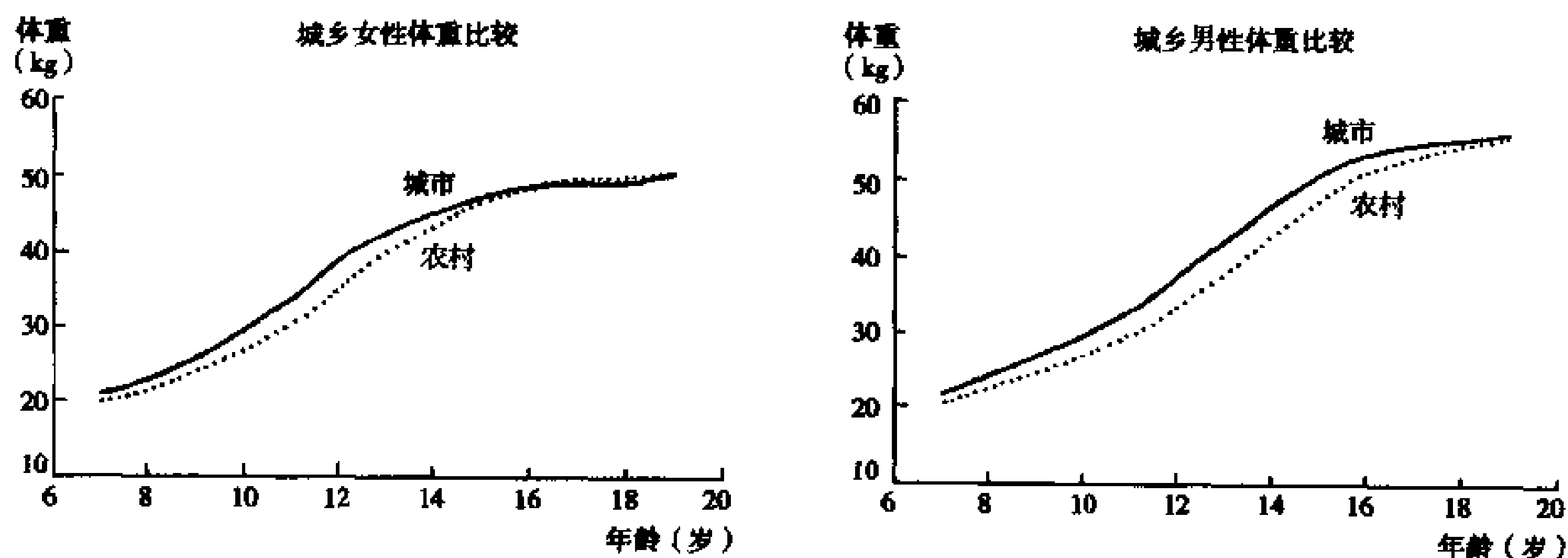


图 2-1-19　城市农村男女体重比较

以上结论进一步证实，生长的差异不仅反映在男女性别上，环境因素对其有一定的影响。

五、生物龄或发育龄

由于生长期时间的变异，年龄（chronological age 即出生日期）往往不能完全反映身体发育的程度，最好用生物龄（biological age），或发育龄（developmental age）来替代年龄，作为判断生长状态的准确指标。图（2-1-20）显示，4 名女孩若以青春期生长高峰作为重叠点进行分析，可以看出，无论属于早期、中期或晚期发育者，其生长型都是非常相似的。这就充分说明生物龄对判断儿童的生长状况是非常有用的。

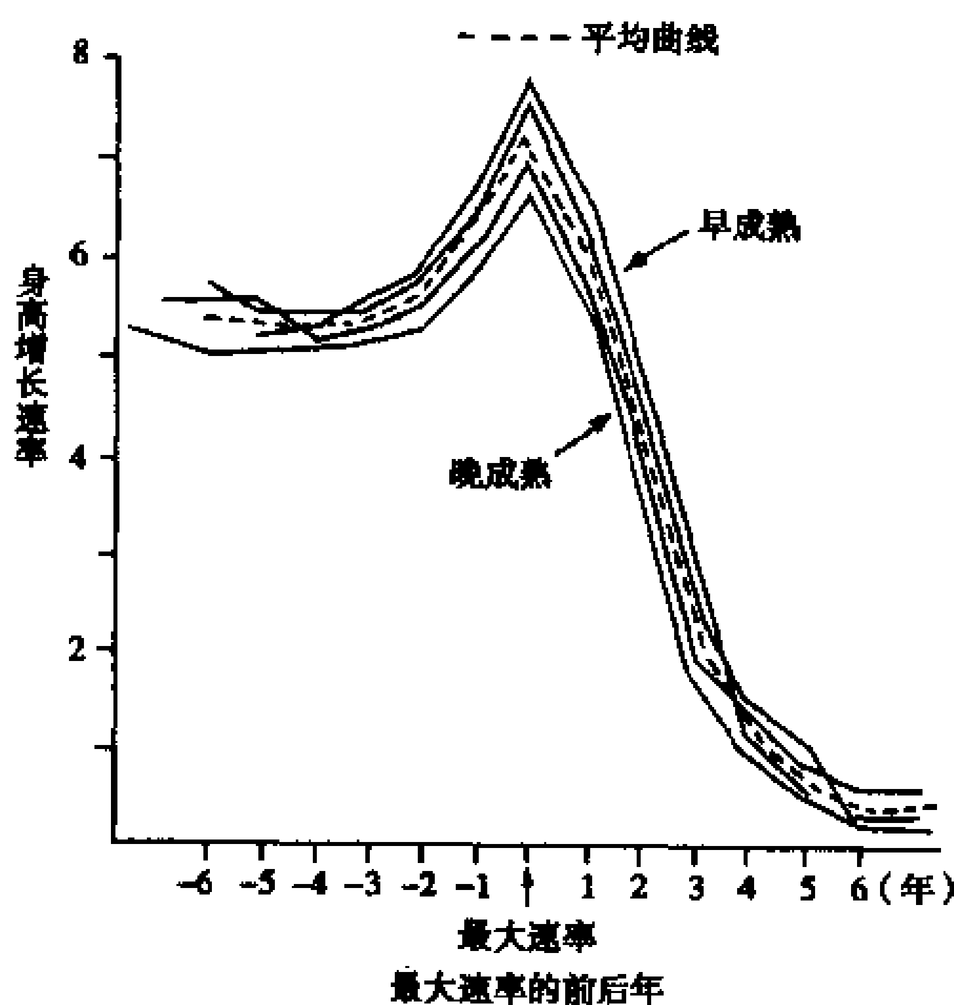


图 2-1-20　四名女孩的生长曲线

生物龄包括以下几种：

1. 身高龄（height age）　身高增长的高峰（PAV），常被用来判断青春进发期。如 Bjork（1967）即用身高来预测青春生长期，Backons认为

用身高和握力（grip strength）估计男孩的青春期是很实用的，即左右手的平均握力25kg，身高达165cm的男童，则可认为是发育成熟，这一指标的灵敏度可高达81%。但这一指标有种族差异。由于身高的指标须纵向的资料获取，临床应用不便。

2. 骨龄（skeletal age） 因为骨骼的发育贯穿全部生长期，能反映全身的生长发育规律。故以骨龄来反映儿童的生长状况较为适宜。评价骨龄的骨骼有手腕骨、颈椎骨、膝关节、髂嵴骨突等。临床最常的为手腕骨及颈椎骨。即根据手腕骨骼的钙化程度来评价身体的发育状况，多数学者认为骨龄是较好的判断指标。

3. 牙龄（dental age） 根据牙钙化的程度及牙根形成的长短来评价身体的发育水平，近来文献报道用下颌尖牙牙根形成的阶段估评青春高峰期。

4. 性成熟龄（sexual maturity age） 即根据第二性征的指征及生殖系统的发育来判断生长发育状况。

5. 智龄（mental age） 根据个体智力成熟度而定。

多数学者认为，骨龄和性成熟龄是判断生长发育的较好指标，它们与年龄的相关系数为0.8，而牙龄与年龄的相关子数为0.7，可以预测的概率只有50%。因此，在研究或判断生长发育时，不可只关注年龄，还需比较各生物龄。如一位年龄为12岁的女孩，牙龄仅为9岁，骨龄为11岁，身高体重已达正常指标，表明该个体生长发育已接近青春迸发期。若个体骨龄大于年龄，说明该个体生长潜力较小；反之，若骨龄后于年龄，则可能有较大的生长潜力。

六、成　熟

成熟（maturation）的定义意味个体在生长发育过程中，随着年龄的增长产生了质的变化，称为成熟，如卵子的成熟，即进入加速生长的青春迸发期，标志着个体的成熟，具备繁衍后代的生理条件。

第二节　颅颌面生长发育的研究方法

颅颌面生长发育知识的获得必须有科学的研究方法。要想研究颅颌面的生长发育，最好研究人类本身。一般颅颌面生长发育资料的取得，不外纵向研究、横向研究及部分的纵向研究三大方面。

一、颅颌面生长发育知识获取的方法

（一）纵向研究（Longitudinal study）

即对个体或一群体在一定的时间内连续的进行纵向的观察测量。

1. 纵向研究的优点　首先群体中个体的生长发育变异可以很好地显露；其次对个体特殊的发育型可以系统地对比研究；最后样本中出现的暂时性问题可随时间而淡化，测量的一些误差也容易矫正。取得的纵向资料其价值意义更为可贵。

2. 纵向研究的缺点

第一，时间的花费：若想纵向研究人类颅面，从出生到成年将要花费几十年的时间方能获取资料。

第二，经费昂贵：纵向研究必须有稳定的实验室，研究人员和长时间的保管，成本高。

第三，损耗：在纵向研究中，研究对象父母的搬迁，观察对象的生病或死亡，样本将逐渐减少，一般估计15年的观察中将损耗50%。

（二）横向研究（cross-sectional study）

即对不同个体或样本群在不同的时间内进行横向的观察测量研究：

1. 横向研究的优点　①快而费用低；②横向研究可以获取大样本，进行统计学处理亦较容易；③可以更快的重复性研究；④该方法可以用于尸体、骨骼以及考古学资料的研究。

2. 横向研究的缺点　横向研究的不足之处为所纳取的样本必须尽量的相似，但不易作到此点。横向研究的样本群，其平均处理掩盖了个体的差异。在研究生长发育期方面特别容易模糊。如对青春生长高峰期的开始。

（三）部分纵向研究（semilongitudinal study）

将纵向研究和横向研究合并，取其长补其短。是目前较常用的方法。研究者可将需经历15年的研究压缩成3年，即可获得资料，如可设计若干个组，从3～6岁，4～7岁，5～8岁如此类推。

二、研究颅颌面生长发育的方法

研究颅颌面生长发育的方法，目前可以归纳为如下6种。

（一）人体测量学（anthropometry）

研究颅面生长发育的测量学，来源于人类学中的对人类头颅骨的测量，称为颅测量术（craniometry）。颅测量术起源于18～19世纪对尼安德特人和CroMagnon人的头颅骨的研究，即通过颅面部一些固定的标志点进行测量。对这些古人类头颅骨的测量，获得了有关他们生长型的知识。通过古代和现代人颅骨测量对比研究，发现人类颅面骨骼在演化的过程中，颌骨的大小形态处于退化状态。头颅测量不仅对干燥的颅面骨骼进行测量，还可对活体的颅面进行测量，活体测量如同干燥骨骼一样，定出与骨骼相应的一些标志点，由于覆盖有软组织，因此降低了其准确性。但对同一个体或不同群体进行纵向或横向研究，仍可显示出生长率，生长方向和生长量的趋势。在未开展X线头影测量术之前，对颅面生长的研究，主要依赖于人类学的测量方法，即使在普遍使用X线头影测量术后，人体测量术仍不失为一种研究颅面生长发育的方法，可以从其中得出许多有用的信息。

（二）模型研究（model study）

应用模型对颅颌面进行研究，是一古老而常用的方法。可应用多种材料对面部不同部位，如头颅、面部、眼、眶、牙、牙弓、腭弓等进行研究，这些模型可被永久保存，进行比较研究，计测出正常或异常的生长发育。如罗颂椒等（1984）曾对639例7～25岁正常殆儿童及青少年的牙殆进行测量研究，得出该年龄段牙弓长度，宽度及腭弓高度的正常生长发育的正常值，为临床和教学参考。阎学军（1999）对正常殆替牙期腭生长的模型三维图像进行纵向研究。又如1981年Samat等首次采用弹性橡胶材料（permlastic-kerr）的直接印迹法获得眶的印模。该材料性能好，弹性较久且具稳定性，能反映出倒凹在内的微细部分，无损于研究对象，又具放射阻射性，是一较好的研究不规则对象的良好材料。

（三）X线头影测量术（cephalometric radiography）

X线头影测量术于1931年由Brodbent和Hofrath创建以来，不仅仅是用于错殆畸形的检查诊断，还是制定治疗计划和评估疗效和矫治原理的重要手段，也是研究颅面生长发育的主要手段之一。该方法具有颅测量术和人体测量术的优点，可对颅颌面的软硬组织，通过各年龄阶段的个体作横向或纵向的生长发育研究。如Brodie等（1941）用X线头影测量术纵向的研究了出生后1个月至成年的颅面生长发育，所得的X线头影测量重叠图，揭示了颅面生长发育的特征，至今仍被广泛应用（图2-1-21）。

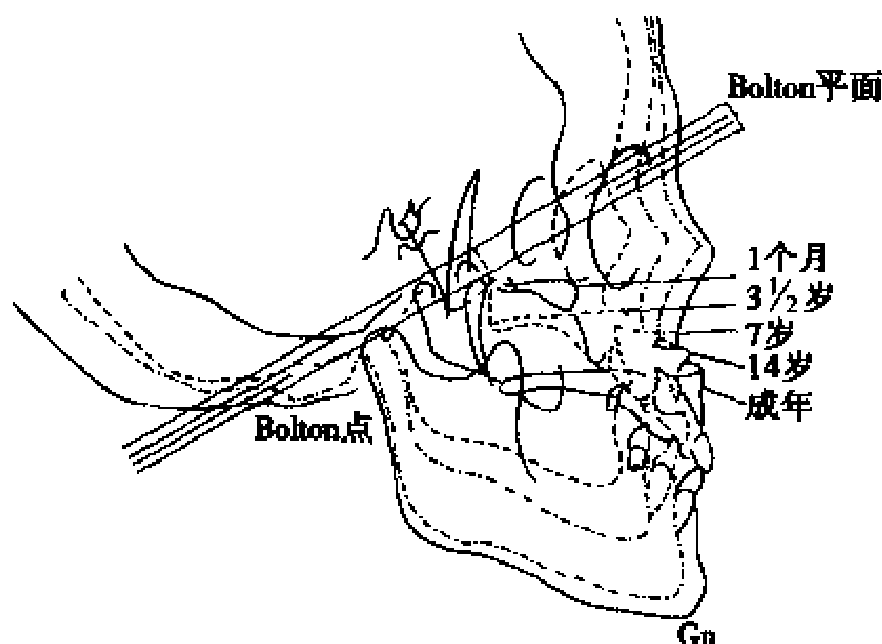


图2-1-21 出生后面部的生长

Enlow是研究颅颌面生长的著名的学者。他以X线头影测量术作为研究手段，揭出了颅面生长发育的新理论和概念。以PM线，即蝶筛点（SE点，spheno-ethmoidal）与翼上颌裂点（ptm点，pterygomaxillary fissure）的连线作为颅面各部与相对应部位间的自然分界线（图2-1-22）。Enlow认为PM线是形态学和形态发生学的自然分界线，据此研究了颅面的生长发育过程，对了解面部的基本结构和发育特征提供了新的信息。据此，他将颅面各对应部分进行对应分析，探讨颅面生长的机制，提出了"平衡生长"（balanced growth）的假说及对应分析原理（counterpart analysis）。

头影测量分析法，作为一种重要研究手段，仍在不断发展中。以往常规的头影测量X线片，由于所反映的仅为二维头侧位影像，不能显示颅面三维空间立体的生长过程。近年来已有立体的X线头影测量法问世。

传统的头影测量分析方法，常使用S点和FH平面或SN平面作为重叠参照系统以分析颅面的生

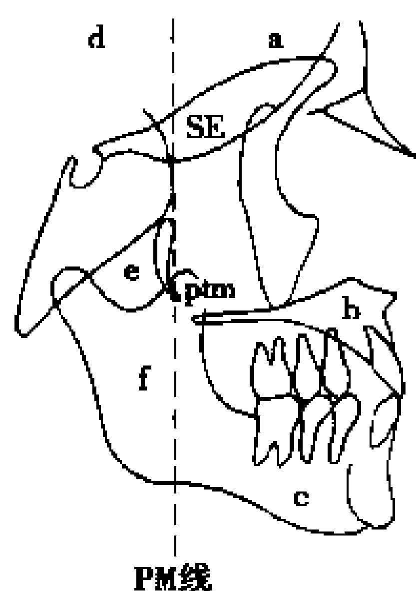


图 2-1-22 面部对应生长的 PM 线
a区与d区对应生长，b区与e区对应生长，c区与f区对应生长

长变化。而事实上该参照系统不如人们所想象的那样稳定，它们随生长和颅面形态的变化而变化。因此，传统的头影测量分析法可能引起错误的判断。不能满意地用于临床和生长发育的研究。因此，有学者将有限元法（finite element method，简称 FEM）应用于临床和生长发育的研究，如 1982 年 Bookstein 首先将 FEM 用于颅面的形态研究。1983 年 Pattel 也用 FEM 对鼠和人类颅骨的生长进行研究，1985 年 Moss 对完整的鼠的颅骨进行了较详细的生长研究。1987～1989 年，本吉满等采用二维和三维 FEM 对人类颅面进行了一系列的生长发育研究。有限元法的特点：首先它不要任何边界和参照系统，可以更准确地将颅面结构离散成许多有限的单元，较实际地反映颅面的真实状况，其次 FEM 将形态（form）区分为形状（shape）和大小（size）分别进行描述。从而可以更科学、更细致全面地分析颅颌面的生长变化，而头影测量分析法（RCM）只能反映总的变化程度，将大小形状合二为一的笼统地进行分析。

FEM 通常将颅颌面划分为有限数量的单元，可以清晰辨认，重复性好的解剖标志点为节点，单元的划分可以根据解剖结构或结构之间关系来划分，多以三角形或四边形、五边形等表示。因为生长的原因，这些三角形的结构单元发生了“生长”变化（图 2-1-23）。用结构力学的术语描述，这些三角形单元产生了应变能量。生长应变能量的分析（growth tensor analysis）不依赖任何参考点和重叠线，可以更客观、更精确地反映颅颌面的生长变化。

还有许多学者用金属种植体埋入动物或人体颌骨之中，然后作 X 线头影测量分析，以研究颅颌面的生长发育。如 Bjork（1963）在下颌骨植入种植体，研究下颌骨的生长发育，发现在正常生长发育情况下，下颌骨有向前、向后的生长旋转，而髁突有向前、向上和向后三种生长方向。

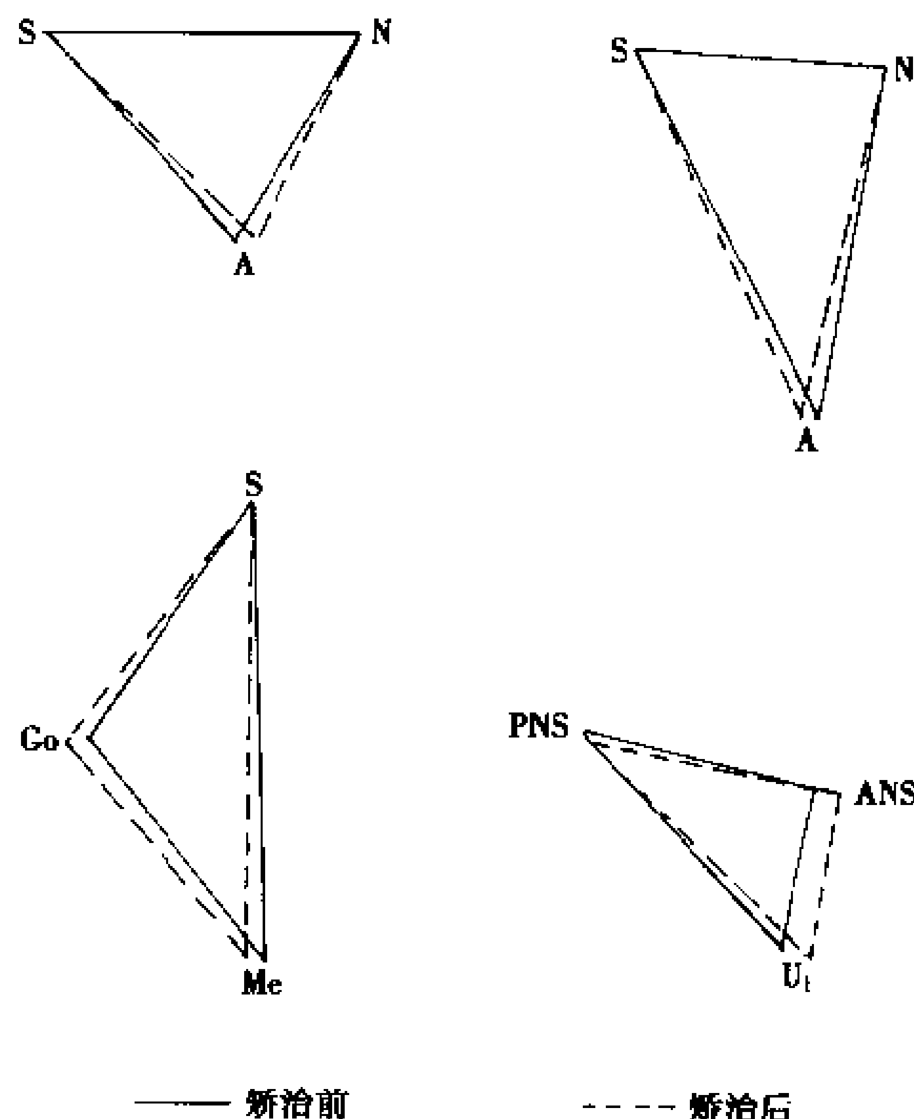


图 2-1-23 有限元分析法的三角形单元的生长分析

北京大学口腔医学院于 60 年代初开展头影测量。1965 年林影榕、毛燮均对 180 例正常殆儿童，分为乳牙期、替牙期及恒牙期三个发育阶段进行了横向的生长发育 X 线头影测量研究，80 年代于晓惠、黄金芳等对颜面软组织的结构进行了生长发育的对比研究。90 年代末，张兴中、林久祥等又继续对 13～17 岁正常殆青少年颅面形态结构进行纵向生长发育研究，取得可贵的有关颅面生长发育的资料。1997 年第四军医大学田杰、林珠在国内首次对前牙反殆颅颌面软硬组织的生长发育，采用二维有限元法进行了横向对比研究。

（四）计算机重建技术（computer reconstruction technique）

随着计算机应用的发展，计算机模拟已成为现实。如 Smith 等（1997）对正常和唇腭裂胎儿的鼻窦的形成，采用计算机重建技术来进行左右上颌窦、筛窦的大小作对比研究。这一技术虽未被广泛应用，相信这一技术将会是研究颅面部生长发育研

究方法的发展趋势。

（五）活体组织染色法（vital staining）

研究生长发育，仅靠以上方法还是不够的，还需要用实验的方法作更深入细致的研究，18世纪美国解剖学家Hunter将染料注射到动物的骨组织或软组织中，使特定的组织着色，然后处死动物进行组织学分析。茜素染料（alizarin）及四环素是常用的活体染色剂。这些染料被用来确定，牙本质、牙釉质的钙化情况，用以研究牙齿形成和骨生长改建。

（六）放射自显影术（autoradiographs）

随着放射自显影术的发展，可将放射性同位素标记物，常用的有^{14}C-脯氨酸（^{14}C-Pnoline）^{3}H-胸腺核苷（^{3}H-thymidine）及同位素^{99m}锝（^{99m}Tc）等注射到组织中，可结合到细胞基质和细胞核的DNA中，可检测骨的快速生长区，多用以研究局部生长问题。如Long等用^{3}H标记胸苷来研究幼兔鼻中隔软骨细胞的增殖活性。

以上各种生长发育研究方法，使我们从不同的角度和不同的层次获得了有关颅颌面的生长发育知识。相信21世纪随着高科技迅猛的发展，定会使颅颌面生长发育的研究方法日臻完善。可以更加深入地了解颅颌面生长发育的特点和规律，为临床诊治水平的提高提供更科学更可靠的依据。

（赵美英）

第二章　出生前颅颌面的发生及生长

第一节　颅脑的发生及生长

人类口腔颌面部的发育与其他脊椎动物是一样的。整个发育过程包括了细胞移动，相互作用，分化生长，最后逐渐成熟。

胚胎经过第一周的卵裂期，第二周的两胚层期，第三周的三胚层期，至第四周的体节期后，胚胎出现头曲、项曲、鳃弓以及尾突。到胚胎第八周时，头端已初似人形，此时胚胎的头端由两个部分组成。头部可分为脑颅和鳃咽两部分。脑颅包括脑、眼、内耳和嗅器官神经部分以及这些器官的支持结构；鳃咽包括消化管、呼吸管的上端和鳃弓发育成的面部结构。这两部分生长和分化的速度不同，胞颅部发育很早，在胚胎早期已很明显。在胎儿期和出生后的早期，脑颅部的发育速度减慢，而面部的发育速度较快。

在胚胎第三周时，头部已开始发育。起初，胚胎头端膨大，形成前脑。前脑的下端间充质增生向前向下膨起，形成一个宽大的突起，称为额鼻突 (frontonasal process)，与额鼻突形成的同时，其下方咽的腹外侧壁两旁的间充质增生，各形成六个横列的柱状弓形隆起，背腹走行，左右成对，称为鳃弓 (branchial arches)。鳃弓与鳃弓之间，内、外各有5个相应的沟，外侧较浅，称为鳃沟 (branchial glooves) (图 2-2-1)，内侧较深，称为咽囊 (pharyngeal pouches)。鳃沟与咽囊间有一薄膜分隔。在哺乳动物的胚胎发育过程中，此薄膜并未发生破

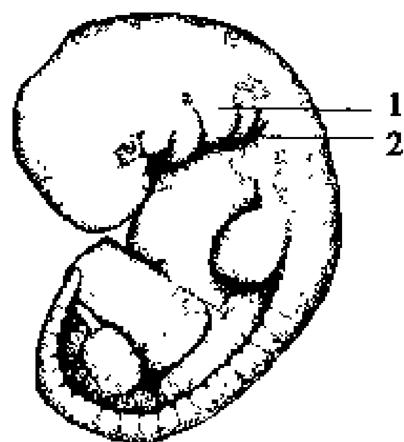


图 2-2-1　人胚第 4 周
1. 鳃弓　2. 鳃沟

裂，但该处相当于鱼和两栖类中裂隙的位置，故称为鳃裂 (branchial cleft)。

在6对鳃弓中，第一对鳃弓最大，称为下颌弓，第二、三、四、五、六对鳃弓体积依次减少。第二对鳃弓称为舌弓，第三对鳃弓称为舌咽弓，其余3对鳃弓没有特别的名称 (图 2-2-2)。

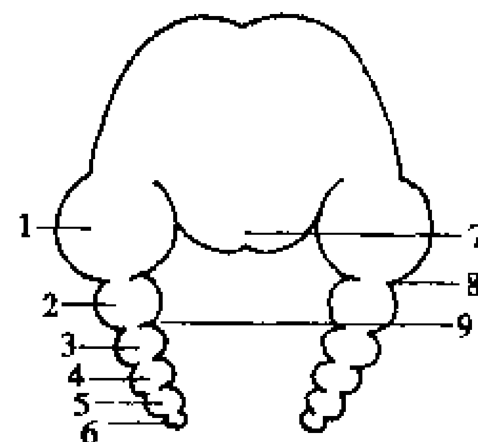


图 2-2-2　鳃弓与咽囊
1. 第一鳃弓　2. 第二鳃弓　3. 第三鳃弓
4. 第四鳃弓　5. 第五鳃弓　6. 第六鳃弓
7. 额鼻突　8. 鳃沟　9. 咽囊

在胚胎发育中，第一对鳃弓生长特别迅速，它将来参与面部及腭部的发育。第二对鳃弓，其尾侧的突起生长较快，以致第三、第四对鳃弓在颈部外表面沉陷，该沉陷处称为颈窦 (cervical sinus)。颈窦在胚胎第 5 周 (胚长约 8mm) 时最为明显，约在胚胎第六周 (胚长约 13～16mm) 时，由于颈部组织结构的发育，表面凹陷区即变得较平坦而逐渐消失。

在颈窦趋向封闭的过程中，起初由于第二对鳃弓发育向后延伸，只将颈窦表面封闭，因此，在其深部还留有囊状痕迹，成为颈囊 (cervical pouch)。其残余上皮在病理情况下可发生成鳃裂囊肿或颈瘘。

脑颅分为软骨性脑颅和膜性脑颅。

一、软骨性脑颅

软骨性脑颅包括颅底各骨，胚胎发生的早期都是间充质内首先形成初具成年骨形态的软骨雏形，称为软骨性颅底，在软骨外周的间充质即形成软骨膜。然后软骨膜下的有些细胞分化成为成骨细胞，

从而在软骨体内的中份周围产生骨质，如此则由软骨内骨化形成骨性颅底。而颅底各骨的形成，如枕骨是由嵴索颅侧端周围间充质形成索旁软骨，又称基板，该板又与来自枕部巩节的软骨相合并，而形成枕骨的基部。以后，该软骨向背侧延伸，包绕脊髓上端和延髓下端，从而形成枕骨大孔；垂体软骨，位于垂体周围，左右垂体软骨合并为蝶骨体；眶翼软骨形成蝶骨小翼；耳囊软骨在发生中位于听泡周围即形成颞骨的岩部和乳突部；鼻囊软骨周围，参与形成筛骨等。

二、膜性脑颅

被覆在脑表面的间充质有些细胞分化为成骨细胞，这些成骨细胞产生骨纤维和基板，尔后，基质内逐渐钙沉积，从而构成骨质及其周围的膜形成骨膜。骨膜下除有成骨细胞外，还有破骨细胞。初形成的骨质为海绵状，以后，成骨细胞不断造骨，使其增厚并同时向四周扩大；另一方面破骨细胞将已成熟的骨破坏、吸收，而成骨细胞将骨再重建和改建。颅盖骨就是在外层不断造骨，内层不断破坏与改建的过程中，颅腔不断扩大。在胎儿期和婴儿期，颅顶各骨之间仍然有致密结缔组织构成的膜性连结（即纤维连结）称颅缝。胎儿及婴儿期有6个大的纤维连结区称囟门。前、后囟各一个，蝶、乳突囟各两个。颅骨的柔软性及颅缝松弛连结，在分娩时，使颅出现形态的改变，这些特点，婴儿和儿童的颅可随脑的发育而扩大致成年颅。但面颅骨仍较小。

第二节　口腔颌面部发育

一、面部的发育

面部发育的早期阶段可分为两步，第一步是面部各胚突起的生长与分化；第二步是各突起的生长与分化及相互联合和融合。

在胚胎第三周时，面部已开始发育。此时，在前脑的下端出现了额鼻突（frontonasal process）。额鼻突的下方有下颌弓（成下颌突 mandibular process）。下颌弓的发育特别迅速，由两侧向前、向中线生长，并在中缝处联合。大约在胚胎的第24天时，在下颌突两端的上缘，又长出两个圆形的隆起，称为上颌芽。上颌芽沿前脑底部向前向上伸展，形成上颌突（maxillary process）。这时上以额鼻突，下以下颌突，两侧以上颌突为界，围成了一个凹陷，称为口凹（stomatodeum），口凹即是未来的口腔初型。口凹随着面部的发育逐渐变深，并和原肠的顶端连接。但两者间被内、外两个胚层构成的口咽膜（oropharyngeal membrane）相隔。约在胚胎第三周末时，口咽膜逐渐破裂变成筛状，到胚胎的第四周时消失，逐渐使原始口腔与原肠的上端咽部贯通。

约在胚胎第4周末时，额鼻突的末端被两个浅凹分成了三个突起，位于中间的一个突起称为中鼻突（medial nasal process），两侧的突起称为侧鼻突（lateral nasal process）。额鼻突末端的两个浅凹，称为嗅窝（即鼻凹，nasal pit），它是将来鼻孔的始基，即最终形成鼻孔。

至胚胎第5周时，中鼻突生长迅速，其末端出现两个球形隆起，称为球状突（globular process）。

随着胚胎的发育，已形成的各胚突一方面继续生长发育，一方面又与相邻的或与对侧的突起逐渐联合。两个球状突的中央部分联合，形成人中。球状突与同侧的上颌突联合，形成上唇及上唇角隅。角隅以内的上唇来自球状突，角隅以外的上唇来自上颌突。与此同时，侧鼻突与同侧的上颌突联合，形成鼻梁的侧面、鼻翼和部分面颊。上颌突与下颌突由后向前联合，形成面颊，同时使口凹（原始口腔）逐步缩小至正常口腔大小，上下颌突联合的终点即形成口角。

下颌突在中线处联合构成下颌骨、下颌的软组织和下颌牙齿。原来的额鼻突即形成额部的软组织及额骨。中鼻突即形成鼻梁、鼻尖、鼻中隔各处的软组织及上切牙及其附近的软组织。侧鼻突形成鼻的侧面、鼻翼、部分面颊、上颌骨颧突及泪骨。上颌突形成大部分上颌的软组织、上颌骨、上颌尖牙及磨牙。

至胚胎发育第八周时，面部各突起已相互联合完毕，此时，颜面各部已初具人形。但此时鼻却宽广而扁平，两前鼻孔向前，分离较远，两眼位于头的外侧方向，两眼之间的距离亦较大。至胎儿时期，鼻梁才逐渐抬高，鼻孔向下并相互接近，整个

鼻部变得狭窄。眼的原基早期约在人胚第5周时在额鼻突下外侧，位于上颌突及外侧鼻突之间外侧角内，两眼相距宽而朝下外侧。由于脑的发育和颜面不断形成，并且额鼻突变窄，两眼才逐渐靠近并转向前方。加之眼后区的头部生长变宽，逐渐使两眼由两侧移向前方，近似成人的面型。此时约20%人胚双眼于第6周已移位于前方；第7周有50%移位于前方；第8周时有60%移位于前方；其余40%在人胚步人胎儿期才完全移位。眼睑出现于第7周初，第8周初个别人胚的眼睑已见融合，第11周末全部隔合。眉毛和睫毛是在第5月末或第6月初出现。当第5周人胚时，第一对鳃弓形成外耳

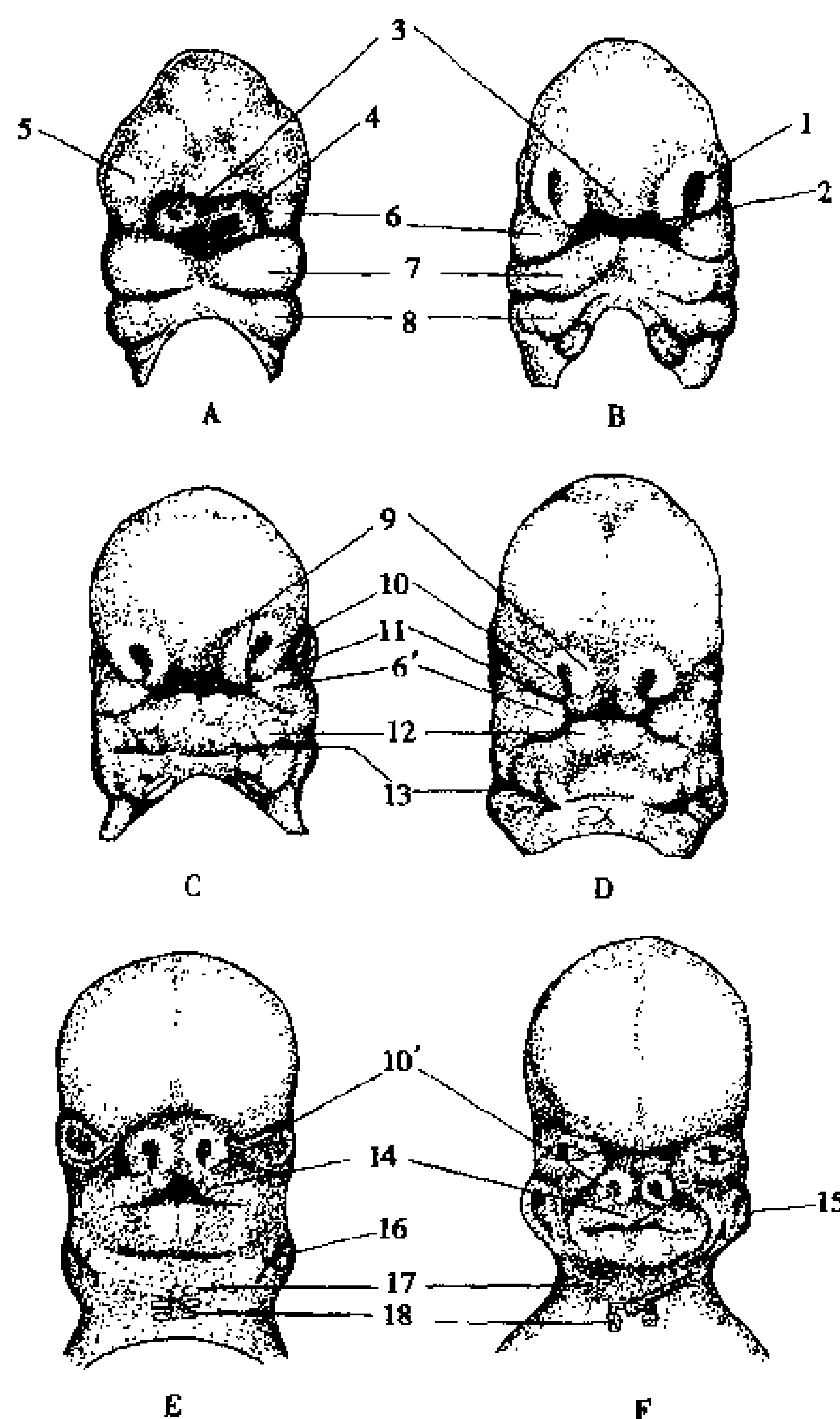


图2-2-3 人胚面部形成的若干重要程序
A.4周(3.5mm) B.5周(6.5mm) C.5周半(9mm) D.6周(12mm) E.7周(19mm) F.8周(28mm) 1.鼻窝 2.口腔开口 3.额突 4.口根 5.鼻基根 6、6′.上颌突 7.下颌弓 8.舌弓 9.中鼻突 10、10′.侧鼻突 11.鼻眼沟 12.下颌 13.舌颌裂 14.中鼻突融合成唇的人中 15.外耳 16.环绕舌颌裂的耳结节 17.舌骨 18.喉软骨

道。围绕第一鳃沟的第一对鳃弓周围间充质增生，形成几个小隆起，并且相互融合，形成耳廓。耳廓早期处于很低位，但是随着下颌的生长发育，才将耳廓推向后上方。直到胚胎第2个月末，颜面基本形成并初具人形（图2-2-3）。

综上所述，面部的生长发育是由两个下颌突，两个上颌突，一个额鼻突，两个侧鼻突和一个中鼻突和两个球状突，总共10个突起生长、分化、联合而成的。换言之，面部是由额鼻突和第一对鳃弓共同发育而形成的。兹将面部各胚突及其衍生物列表2-2-1。

表2-2-1 面颌部各组织的来源

突起	软组织形成物	硬组织形成物
额鼻突	额部软组织	额骨
中鼻突	鼻梁、鼻尖、鼻中隔各部软组织、牙龈及腭乳头	筛骨、犁骨、前颌骨、上颌切牙、鼻骨
球状突	人中、上唇中部	
侧鼻突	鼻侧面、鼻翼、部分面颊	上颌骨额突、泪骨
上颌突	上唇，上颌后牙牙龈，面颊上部	上颌骨、颧骨、腭骨及上颌后牙及尖牙
下颌突	下唇、下颌牙龈、面颊下部区	下颌骨及下颌牙齿

面部发育异常

致畸因子影响着面突的外胚间充质细胞，使面突的生长发育减慢或停止，最终将导致面突不能如期联合，形成面部各种畸形。

在胚胎第6和第7周时，面部各突起如未能正常地联合，则将形成面部发育异常，如唇裂、面裂等。

唇裂（cleft lip）

唇裂多见于上唇，是由于一侧或两侧球状突和上颌突未联合或只是部分联合所致（图2-2-4）。因此，裂隙并不发生在唇正中位，而发生在一侧的

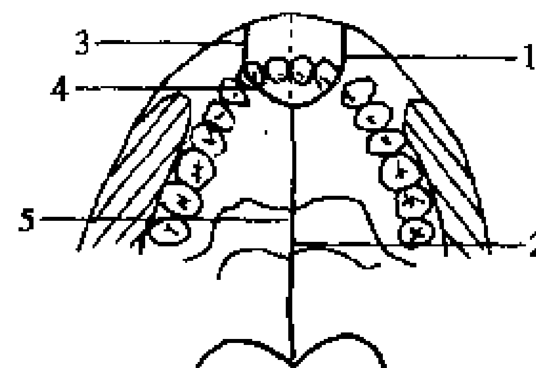


图2-2-4 唇、颌、腭裂的发生部位
1.中鼻突与上颌突的融合线 2.两侧腭突的融合线 3.唇裂 4.颌裂 5.腭裂

角隅处。裂隙为单侧或双侧，但以单侧唇裂多见。此外，唇裂又常伴有上颌侧切牙与尖牙之间的颌裂与腭裂。

两侧球状突中内部未联合或只是部分联合，则形成上唇正中裂。两侧下颌突在中缝处未联合，则形成下唇唇裂。上唇正中裂和下唇裂在临床上均属极其罕见。

面裂（facial cleft）

上颌突与下颌突未联合，或只是部分联合，则在面颊部发生横面裂，裂隙可从口角至耳屏前。如果仅部分联合，则形成大口畸形，如果联合太多，则口裂很小，形成小口畸形（即樱桃小嘴）。倘若上颌突与侧鼻突未联合，则形成斜面裂（图 2-2-5）。斜面裂的裂隙由上唇区开始，沿着鼻翼部经面颊至眼睑下缘。还有一种极其罕见的情况，即因侧鼻突与中鼻突之间发育不全，在鼻部可形成纵行的侧鼻裂。此外，在面部各突起的联合过程中，联合的缝隙处，偶有上皮残余遗留。这种残余上皮若在病理情况下，可能成为发生面颌部囊肿或肿瘤的起源。

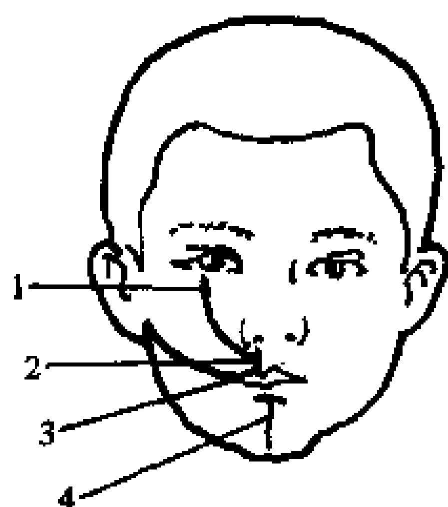


图 2-2-5　面裂发生的部位
1. 斜面裂　2. 唇裂　3. 横面裂　4. 下颌裂

二、鼻腔的发育

入胚第 4 周时，在额鼻突下缘口凹的上方之外侧部，左、右各出现一个卵圆形外胚层增厚的区域，形成一对嗅极，是嗅觉器官的原基，以后嗅极向内形成一个深凹称为嗅窝。嗅窝原是一个浅沟状窝，以后向内伸展，形成一个较深的盲管，形成原始鼻腔，盲管口其向前的开口即将来形成鼻前孔。原始鼻腔进一步深陷并向背尾侧扩展，其前部有原始腭及后部有口鼻膜，使原始鼻腔和原始口腔分隔。不久，口鼻膜破裂，原始鼻腔又与原始口腔在其后部相通，相交通的区域即为原始鼻后孔，位于原始腭的后方。早期，两个原始鼻腔相距甚远，因有较宽的额鼻突在两者之间。以后，因额鼻突渐渐变窄，加上原始鼻腔扩大，致使两个原始鼻腔逐渐靠拢。夹在两原始鼻腔之间的间充质组织变薄并向下延伸，形成正中鼻突在原始鼻腔正中线上长出一个隔，即为鼻中隔，其下缘的腹侧与原始腭相连，背侧部开始与口鼻膜相连。口鼻膜破裂后，呈游离状。以后又随着继发性腭的发生，鼻中隔的下缘与腭相继联合，形成左、右两个完全分隔的鼻腔。鼻腔与咽在腭的后缘相通。鼻后孔就是鼻腔后端的开口，并以鼻中隔后缘为界。使口腔与鼻腔再次分隔。胚胎 2 个月开始鼻孔处上皮细胞曾一度增生，将外鼻孔阻塞，直到胎儿第 6 个月时才开通（图 2-2-6）。

鼻腔上皮在胚胎早期是单层立方或单层柱状上皮，鼻腔下部绝大部分鼻腔上皮分化为假复层柱状上皮，内有很多杯状细胞。面鼻腔顶部的上皮逐渐分化为嗅觉上皮。而嗅觉上皮无柱状细胞，柱状上皮细胞分化为支持细胞和嗅觉细胞。嗅觉细胞表面有中心体演化来的嗅毛，伸出上皮表面。嗅细胞向深部伸出长突形成轴突，与嗅球内的帽状细胞发生突触。帽状细胞将嗅觉冲动经嗅束传入嗅觉中枢。人类嗅粘膜随年龄变化而变化。

胎儿至第 3 个月时，鼻腔外侧壁上形成一个褶襞，初为软骨逐渐才骨化成骨，起支持作用，称上颌甲骨，将来发育为下鼻甲骨。后来鼻腔外侧壁又形成 5 个褶襞，称为筛甲骨，而人的中鼻甲骨及上鼻甲骨是由筛甲骨演化面来，鼻甲骨与鼻甲骨之间的空间为鼻道，由上面下依次为上鼻甲、上鼻道、中鼻甲、中鼻道、下鼻甲、下鼻道。

鼻旁窦的发生于胎儿后期及婴儿期。在颅骨中有些与鼻腔相通的小气室，这些小气室的骨质不断被吸收，面逐渐扩大，并有鼻腔上皮侵入与鼻腔相通，鼻腔上皮在室内衬里，形成了鼻旁窦。

蝶窦：在胎儿第 3 个月时，鼻凹背面上部发生一个小窝。直到出生 3 岁时，蝶窦才开始自鼻腔向蝶骨体内伸入，形成左、右两个分隔的小陷窝，随之扩大成蝶窦，但有时两窦间的骨质消失，形成一个左、右相通的蝶窦。

筛窦：最初是原始筛甲骨间的小沟道，在胎儿

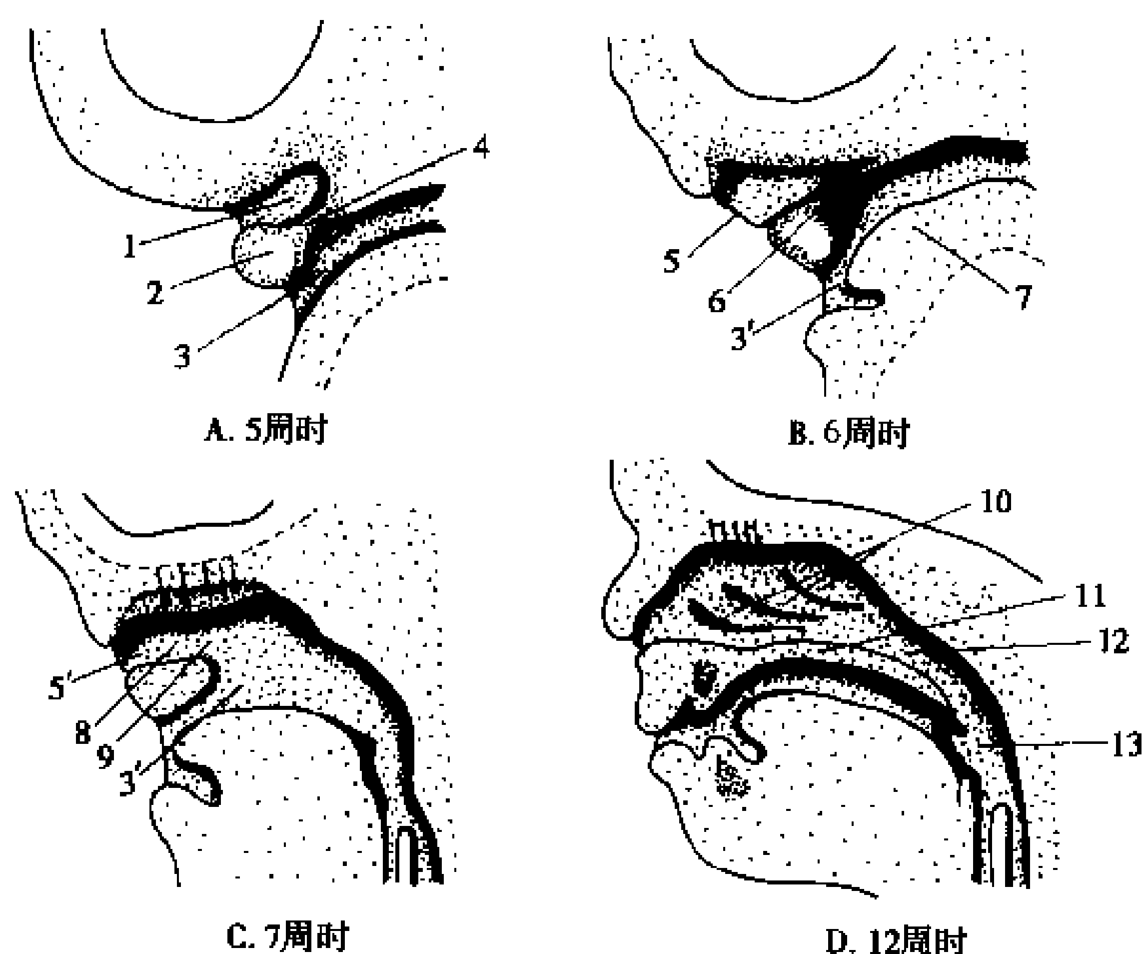


图 2-2-6 鼻腔的发生
1. 嗅窝 2. 腭突 3、3′. 口腔 4. 鼻口膜 5、5′. 鼻前孔 6. 破裂中的口鼻腔 7. 舌 8. 鼻腔 9. 原始鼻后孔 10. 上、中、下鼻甲 11. 腭 12. 鼻后孔 13. 口咽

第3个月开始发育，到胎儿末期已经形成。

上颌窦：在胎儿第3个月开始形成，到出生时已具雏形，以后骨质吸收扩大，缓慢生长到成年期。

额窦：在胚胎第3个月开始发生，在出生后逐渐发育扩大成不对称的空隙。

三、颌骨的发育

颌骨的发育开始于胚胎的第6周，下颌骨发育略早于上颌骨。

（一）下颌骨的发育

下颌骨是由下颌突深部的组织发育而来的，首先在下颌突的中心形成一条下颌软骨，又称麦克尔软骨（Meckel cartilage）。它与下颌骨的发育有着密切的关系，但本身并不直接参与下颌骨的形成。约在胚胎第6周时，该软骨是一个实性的透明软骨柱，外有纤维包膜从耳区走向中线，两侧软骨并不在中线相连，其间有一菲薄的间充质带。但 Meckel 软骨的大部将退化吸收，仅其背侧端即后端的两小部分存留骨化形成中耳的锤骨、砧骨；从中耳至下颌这一段软骨膜保留形成锤骨韧带和蝶下颌韧带，下颌神经出颅后，在下颌软骨后、中1/3交界处的上方，分叉为舌神经和下牙槽神经。舌神经在软骨的内侧通过，下牙槽神经位于软骨上缘的外侧，平行于下颌软骨前行，最终分叉为颏神经和切牙神经。切牙神经继续平行下颌软骨前行（图 2-2-7）。

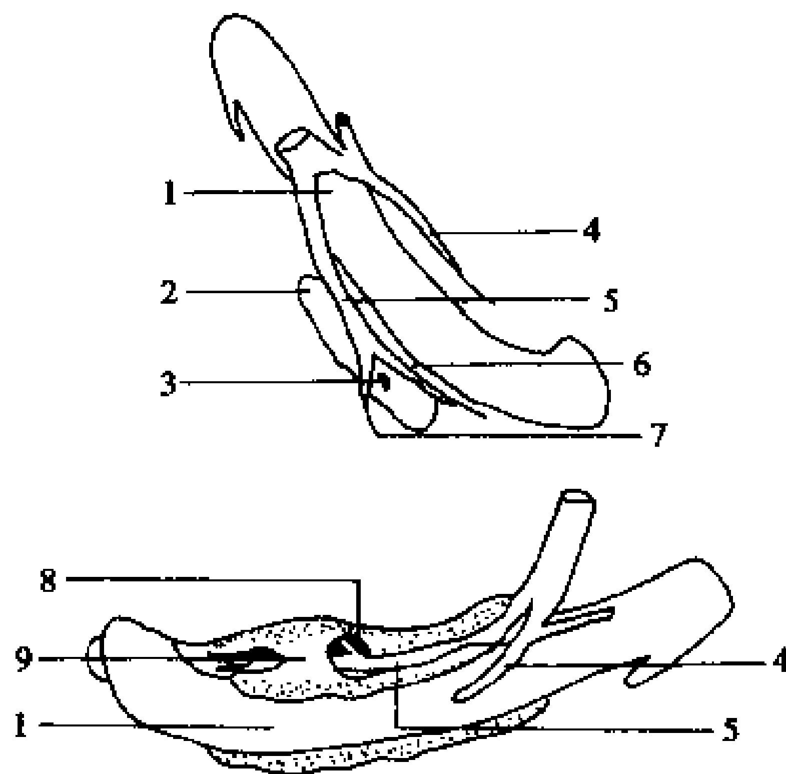


图 2-2-7 牙颌骨的发育
1. 下颌软骨 2. 下颌骨始基 3. 骨化中心 4. 舌神经 5. 下牙槽神经 6. 切牙神经 7. 颏神经 8. 颏孔 9. 下颌骨

约在胚胎第6周时，在下牙槽神经和切牙神经的外侧，首先出现一个较为致密的胚胎性结缔组织膜，此膜即下颌骨的始基。胚胎第7周时，在切牙神经和颏神经所形成的夹角下方，相当于将来的颏孔区，下颌骨始基首先出现骨化。骨化从这个中心

开始，在下牙槽神经的下方逐渐向后扩展，沿切牙神经的下方向前扩展，形成骨组织。与此同时，骨化也在这些神经的两侧向上扩展，逐步形成下颌骨体部的内、外侧骨板。神经组织逐渐位于内、外侧骨板构成的骨槽之中。随着胚胎的发育生长，内、外侧骨板继续生长，骨槽底部渐渐形成牙槽神经管和切牙神经管。下颌升支部是另一个骨化中心发生的，首先在下颌孔的后方出现一致密的胚胎性结缔组织，以后骨化形成下颌骨的升支髁突和喙突。因此，下颌骨共有6个骨化中心。

下颌骨形成后，仍继续向多个方向生长。此期间的生长受三个软骨和肌肉附丽的重大影响，三个软骨是髁突软骨、喙突软骨和联合软骨。

下颌骨体部垂直方向的生长：这个方向的生长主要与牙槽骨的发育有关。在下颌骨发育的同时，牙齿也在发育。随着下颌骨内外侧骨板的发育，牙胚逐渐被包埋在骨槽之中，并存在于发育中的骨隐窝内。包埋牙胚的这部分颌骨，称为牙槽骨。随着牙胚的发育，牙槽骨的高度也随之迅速增长，与此同时，下颌骨下缘也不断地有新骨形成，使下颌骨体部的垂直高度逐渐增加。

下颌骨前后方向的生长：下颌骨中缝处的纤维结缔组织在胚胎第14周时变成纤维软骨，并继续增生、骨化。婴儿出生后一年时，下颌骨纤维软骨的联合变成了永久性骨性联合，该区生长停止。此后，下颌骨前后方向的生长主要依靠下颌升支后缘的骨质增生，并同时在下颌升支前缘区发生的骨吸收，结果，下颌升支后移，下颌骨体部亦随之延长，但由于下颌骨升支后缘的增生比前缘的吸收快，故升支宽度逐渐增加。

下颌骨内外方向的生长：在下颌骨生长时期，骨板外面有新骨沉积，同时，在骨板内面有相应的骨吸收，因面下颌骨体积逐渐变大但骨板（皮质骨）能保持着一定的厚度。

下颌骨髁突与喙突的生长：约在胚胎第12周时，在已形成的髁突骨质表面和侧面出现了软骨，此软骨一方面与骨融合，一方面与髁突表面致密的纤维细胞层移行。由于后者细胞不断增殖，致使软骨组织不断增加，之后不久，软骨即形成圆锥形。靠近骨组织的软骨逐渐发生骨化，这个过程一直要持续到胎儿第5个月时。继后，在紧靠髁突关节表面增殖的组织下，仅有一层尚未被破坏的软骨区遗留下来。此软骨区不仅在整个胎儿时期存在，而且一直保留到20～25岁。随着覆盖髁突的纤维细胞增殖活动的下降，这层软骨的厚度逐渐变薄，最终完全消失。由于髁突软骨的存在，因此，下颌骨升支逐渐变长，整个下颌骨也因此而加长。胚胎12周时，喙突顶部和前缘也出现软骨。继后，软骨生长、骨化，喙突亦逐渐增长，增宽。该软骨于出生前消失。

有时，下颌骨出现未发育或发育得很小，称为无颌或小颌畸形。

（二）上颌骨的发育

上颌骨是从第一对鳃弓发育面来的。上颌突、侧鼻突和中鼻突参与了上颌骨的形成。但上颌骨的形成，大部分来自上颌突。上颌骨与下颌骨一样，都是膜内化骨。其不同点是上颌的发育和生长受软骨的影响较小，上颌骨骨化时间比下颌骨稍晚些，大约在胚胎第七周时，上颌骨出现两个骨化中心，一个位于前颌骨，另一个位于固有上颌骨内。

上颌骨的生长发育，由于受到环境的限制，不能向上、向后和向内扩大，而只能向前、向外和向下生长，因此上颌骨的生长中心有上颌窦，上颌窦不断地扩大，致使上颌骨向下、向外和向前生长。又由于上颌骨和颧骨的联合较晚，故上颌骨有可能向外增长。同时，牙槽骨的增长也增加了上颌骨向下生长的速度。

四、出生前颞下颌关节的发育

颞下颌关节（temporomandibular joint，TMJ）的形态发生出现在胚胎第7～11周。

组成TMJ上腔结构的颞骨下颌窝由颞胚基（temporal blastema）发育而来，关节盘、关节囊、髁突软骨、翼外肌腱等结构由髁胚基（condylar blastema）发育而来。

大约在胚胎第9周，下颌支原基的后上方出现浓缩的间充质，其细胞快速增殖形成膨大团块；在第10～11周，此间充质团块软骨化形成下颌髁突软骨。开始时下颌髁突部分为软骨膜包围着的软骨细胞丛所组成，软骨细胞间质增生，使体积增大，随着软骨内成骨的生长，髁突软骨与骨性下颌体后份融合；从12周起髁突软骨扩大成为下颌支最明

显的部分，通过软骨内成骨的方式不断成骨使下颌增长，到20周时仅髁突的头部为软骨。

胚胎第7～8周时，颞骨下颌窝开始发生。颞胚基为一间充质细胞团块，在关节盘位置的上方分化发育成颞骨下颌窝，胚胎第9周下颌窝呈现凹形，胚胎第10～11周时下颌窝骨化明显。胚胎22周时下颌窝出现内、外侧骨壁，关节结节变明显。

关节盘原基的出现早于关节上、下腔的形成。胚胎7周半时，关节盘为一水平状的间充质带；8周半时关节盘细胞带明显；10周时关节盘内出现胶原纤维并逐渐增多，12周时显著；关节盘由于差异性的细胞增殖，盘中间部分较薄而周边较厚；胚胎第19～20周关节盘内纤维性软骨组织增生。

胚胎第9～11周，关节囊开始出现，是包绕将来关节区的一很薄的间充质带，在约第17周充分分化形成关节囊内和囊外结构之间的组织边缘；第26周，关节囊细胞形态和滑膜衬里完全分化，翼外肌纤维伸入变厚构成关节囊前份。

胚胎第10周时关节下腔出现，第12周关节上腔出现；大约从第16周开始，关节上腔的形态变为凹形，下腔形态变为凸形，彼此互补以适应髁突和下颌窝的形态。

五、腭的发育

胚胎第8周时，口腔和鼻腔的外形虽已形成，但其内部仍是一个共同的空腔。腭的生长发育将口腔和鼻腔隔开，它们才能各司其职。

腭部主要是由中鼻突和上颌突共同发育联合而形成。

约在胚胎4周末时，额鼻突下端出现一对嗅凹，内侧为中鼻突，外侧为侧鼻突。至胚胎第5、6周时，由于中鼻突、侧鼻突和上颌突的生长，使嗅凹外口逐渐变小，升高，变成一个盲袋，即嗅囊。嗅囊逐渐生长，与口腔相通。球状突向后生长，形成前腭突（frontapalatal process），即原腭（primary palate）。继后，两侧前腭突在中缝处联合，形成前腭骨、上颌切牙及牙周组织。

与此同时，约在胚胎第7周时，左右两侧上颌突的口腔侧向原口腔又长出两个突起，称为侧腭突（lateral palatal process），即继发腭（secondary palate），或称腭突（palatal process）。由于此时舌的位置较高，几乎填塞了大部分原口腔和原鼻腔，因此，侧腭突只能沿着舌的两侧向下生长。随着下颌骨长度和宽度的增长，舌的形态逐步变为扁平，舌的位置也随之下降。侧腭突生长的方向由垂直变为扁平，由两翼向着中缝方向生长，并和上方的鼻中隔相接触。

至胚胎第9周时，左右侧腭突与前腭突自外侧向内、向后方向逐渐相互联合。两个前腭突和两个侧腭突联合的中心处，留下切牙管（incisive canal）即鼻腭管（naso-palatal canal），此乃鼻腭神经的通道。切牙管的口腔开口处即为切牙孔，其外表面有较厚的粘膜覆盖，即为切牙乳头。同时左、右侧腭突在中缝处自前向后逐渐融合，并与向下生长的鼻中隔发生融合（图2-2-8），形成硬腭的大部分、软腭及悬雍垂。约在胚胎第3个月时，腭突生长发育和联合完成，此时口腔与鼻腔方完全隔开。

腭的发育异常

腭裂（cleft palate）：腭裂是口腔中较为常见的一种发育畸形，系侧腭突和鼻中隔未融合或只是部分融合的结果。腭裂可发生于单侧，亦可发生于双侧。约80%左右的腭裂患者伴有单侧或双侧唇裂。

颌裂（cleft jaw）：颌裂可发生于上颌，也可发生于下颌，但在临床上上颌裂较下颌裂为常见。上颌裂系前腭突与上颌突或两侧的前腭突间未联合或只是部分未联合所致，且常伴有唇裂或腭裂。下颌裂系由两侧下颌突未联合或只是部分联合的结果。

在腭突联合的缝隙中，有时有上皮残留，在病理情况下，可发生囊肿，如鼻腭囊肿、正中囊肿等。

六、舌的发育

舌是由第一、第二、第三和第四对鳃弓衍化而来。起源于第一对鳃弓的组织形成舌的前部——舌体，舌体表面覆盖着外胚层的原口腔上皮。起源于第二、第三和第四对鳃弓的组织形成舌的后部——舌根，舌根表面覆盖着内胚层上皮。舌体和舌根由人字形的界沟所分隔，此沟也就是胚胎中口咽膜所在的位置。

胎儿发育到第4周时，双侧鳃弓在原口下方汇合，第一、二、三对鳃弓形成了口底。初起，下颌弓的内表面下方的间充质增生，长出三个膨隆的突

起，两侧两个对称性的突起体积较大，称为侧舌隆突（lateral lingnal prominamce）。胚胎第6周时，各突起一方面增生长大，一方面开始联合形成舌体。由于奇结节体积小，联合后几乎被两个侧舌隆突所掩盖。结果只能看到很小的一部分，或完全消失。同时，在第二、三、四对鳃弓之间的腹侧面，也联合或一个大的隆突，称为联合突（hypobranchial prominance），将来联合突形成舌根。在胎儿第6周时，各突起即开始联合。左、右两个侧舌隆突一方面在中缝处相互联合，另一方面在后端又与联合突相连于界沟。

在胎儿第6至第8周之间，颈区上体节发生的舌肌开始长入舌内，遂使舌体积逐渐增大，继而前伸，并与下颌分开，约在胚胎第10至11周时，舌背粘膜才逐步分化出各种类型的乳头突起。在第5个月时，舌根粘膜中发生大量的淋巴组织，形成舌扁桃体，其表面的陷窝直至在出生时才开始形成。

奇结节和联合突发生后不久，在其间的上皮向深层凹陷，形成一个盲管，称为甲状舌管（thyroglossal duct）。此盲管的盲端逐步向下延伸，在达到甲状软骨下时即迅速发育，形成甲状腺。在发育过程中，甲状舌管逐渐退化消失，只在界沟的中央区留下一个浅凹，即为盲孔（foramen caecum）（图2-2-9）。

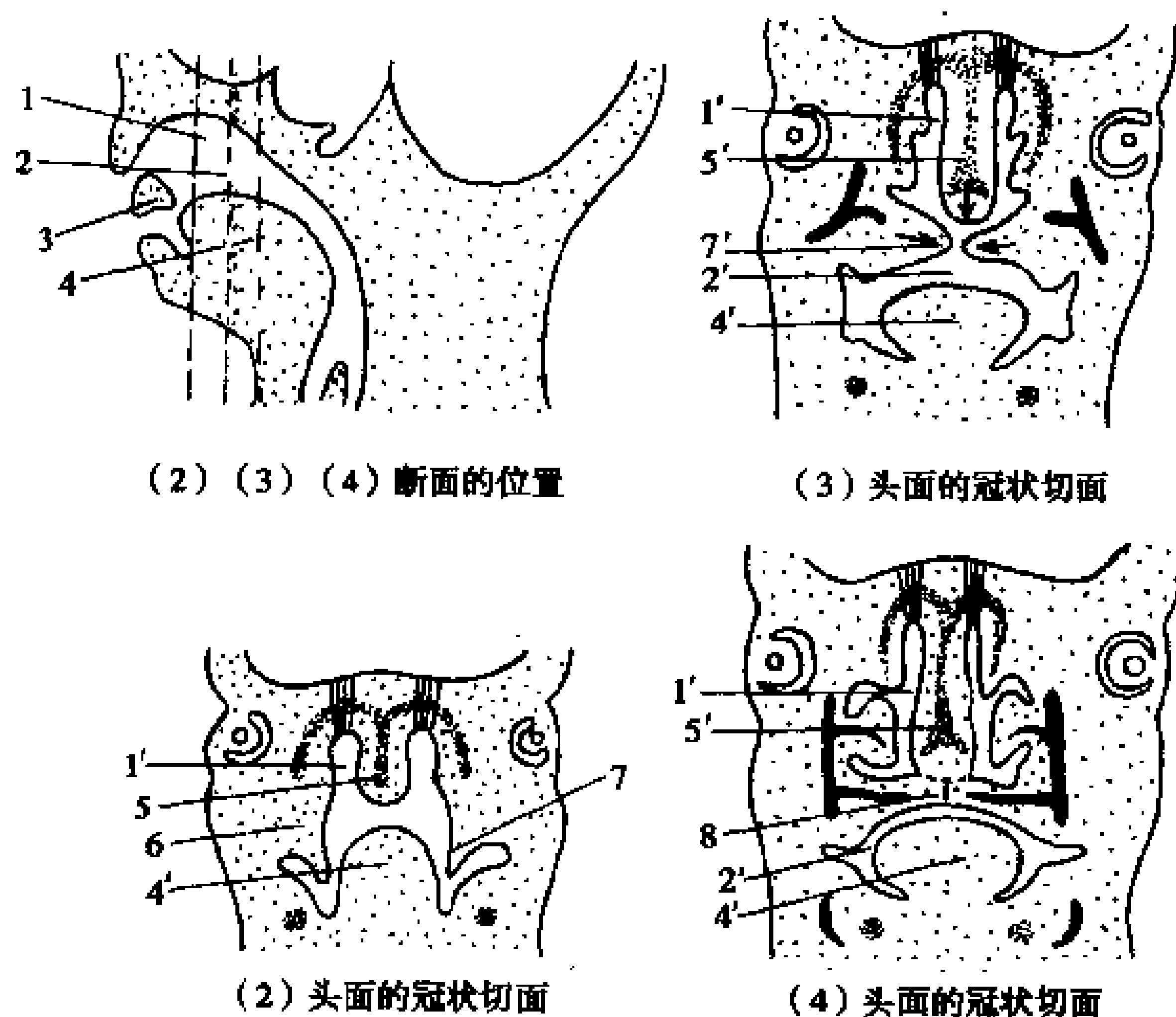


图2-2-8　鼻中隔及腭的发生
1、1'. 鼻腔　2、2'. 口腔　3. 腭突　4、4'. 舌　5、5'. 鼻中隔
6. 上颌突　7、7'. 外侧腭突　8. 腭

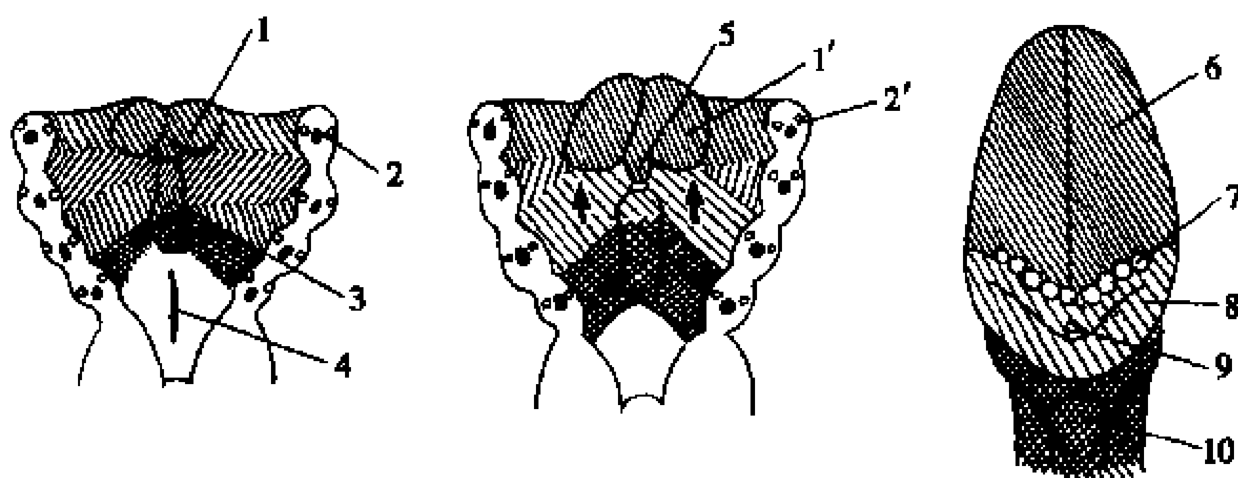


图2-2-9　舌的发生
1、1'. 侧舌膨大　2、2'. 下颌突　3. 联合突　4. 喉气管沟　5. 奇结节
6. 舌体　7. 轮廓乳头　8. 舌根　9. 盲孔及界沟　10. 会厌

研究结果表明，舌神经支配轮廓乳头前的粘膜，司痛、温觉及触觉等；来自面神经的鼓索支司该区的味觉。舌咽神经则支配着轮廓乳头区及其后方的粘膜，司痛、温觉及触觉，包括叶状乳头区，兼司味觉。

舌的发育异常

甲状腺从咽底部开始发生，和舌的奇结节相邻，继后逐渐下降到甲状软骨处。因此，在舌体部附近的组织中，偶尔可见到错位发生的甲状腺组织，即舌甲状腺。

甲状腺形成后，甲状舌管即开始逐渐退化，若有上皮残留，在病理情况下则可发生甲状舌管囊肿。

在舌盲孔前方，有时可见到小块菱形或椭圆形的红色无乳头区，临床上称它为菱形舌。这是在舌发育时，由于舌隆突联合不全，奇结节遗留所形成的一种现象，对健康无损害，但近年来的研究证实菱形舌与局限性慢性真菌感染，尤其是白色念珠菌感染有关系。

如果侧舌隆突未能联合，则形成分叉舌，但是在临床上是极其罕见的。

七、涎腺的发育

口腔有各种大小涎腺，它们的发育过程都是相同的，只是发育的时间和起源的部位不同而已。

涎腺起源于原始的口腔上皮，初起，口腔上皮深层的细胞增生，形成实质性的上皮芽，继而伸入下方的中胚层内，以后，上皮芽继续生长，并反复分支，呈树枝状。各个分支的末端上皮继续增生膨大，形成腺泡。树枝状的上皮条索中央逐渐中空，成为管道系统，细胞重新排列后形成腺管，并与口腔通连。包绕在腺体外边和上皮条索周围的中胚层组织，发育成涎腺的包膜和间质。

在涎腺的发育中，腮腺发育最早，约在胚胎第6周；下颌下腺稍迟，约在第6周末；舌下腺约在第7周末，最晚发育的是各个小涎腺，约在胚胎第3个月才开始发育。

腮腺在胚胎第6周时开始发育，它起源于上、下颌突分叉处的外胚层上皮。上皮芽首先向外生长，然后转向背侧，到达发育的下颌升支和咬肌表面，再向内侧进入下颌后窝。在咬肌表面和下颌后窝处，上皮芽分成许多分支，分化为腺泡和腺管。上、下颌突联合而成颊部后，腮腺导管即开口于该处颊粘膜上。腮腺导管开口的位置随着个体发育而略有变化，最初开口于发育的上颌第一乳磨牙的颊侧；在3～4岁时，即位于上颌第二乳磨牙的颊侧，12岁时则位于上颌第一恒磨牙牙冠的颊侧；成人以后则位于第二恒磨牙牙冠的颊侧。

下颌下腺约在胚胎第6周末开始发育，它起源于颌舌沟舌下肉阜处外胚层的上皮。上皮芽首先沿口底向后生长，在下颌角内侧下颌舌骨肌的后缘转向腹侧，然后分成若干分支，分化成腺泡和腺管。

舌下腺在胚胎第7周末开始发育，它起源于舌沟近外侧的外胚层上皮，由10～20个分开的上皮芽发育而成。这些上皮芽向舌下区生长，形成许多小腺，并分别保留各自的导管，开口于下颌下腺导管开口的外侧，但有时通入下颌下腺导管而不另行开口。

各小涎腺的发育较晚，约在胚胎第3个月开始发育，腺体均位于粘膜下层，一般导管均较短，直接开口于口腔粘膜。

在涎腺发育过程中，尤其是腮腺，其次是下颌下腺，均与淋巴组织有着密切的关系。腮腺发育的部位与颈部淋巴结发育的部位在同一区域内，以后才逐渐分开，因此，在腮腺组织内和腮腺的表面均有较多的淋巴组织存在。同样，在颈部的淋巴结内也偶见有少量涎腺组织。下颌下腺导管周围也存在淋巴组织，但仅仅是弥散性的分布，并不形成淋巴结组织。

八、口腔粘膜的发育

除舌根和口底粘膜上皮来自内胚层外，口腔的被覆粘膜上皮均来自外胚层。约在胚胎第5～6周时，口前庭的粘膜上皮明显增厚。第7～14周时，增厚的口前庭粘膜上皮表面细胞退化，口腔前庭形成，唇颊粘膜与牙槽粘膜从此分开。

舌背的粘膜约在胚胎7周时相继分化形成菌状、轮廓和叶状乳头，味蕾也在这个时候形成的。丝状乳头约在胚胎第10周左右才开始形成。

约在胚胎第10～12周时，口腔粘膜逐渐变为复层，咀嚼粘膜和被覆粘膜在结构上的差异也显示出来了。在胚胎第13～20周时，口腔上皮增厚，透明角质颗粒出现，朗格汉斯细胞和黑色素细胞也

开始出现了，但咀嚼粘膜的角化，则是在牙齿萌出后才开始出现的。

上皮变化的同时，深层的结缔组织也在发生变化，约在胚胎6～8周时，先出现了网状纤维；约在胚胎第8～12周时，出现了毛细血管和胶原纤维；而弹力纤维的出现约在胚胎17～20周时。

九、牙的发生

参见第三篇第六章。

第三节　神经肌肉和颈部有关器官的发生

一、神经肌肉的发生

神经系统起源于胚胎外胚层。中枢神经系统由神经管分化而成，神经管系胚胎的外胚层分化而成的管状结构，其前段分化为脑的各部，后段分化为脊髓，神经管上皮增殖分化为中枢神经系统的神经元和神经胶质细胞。外周神经系统由神经嵴分化而成，神经嵴在发育过程中分化为胞神经节、脊神经节及植物神经节的神经元和神经胶质细胞。

出生后神经的生长发育主要是树突和轴突从神经细胞体长出并形成突触联系，髓鞘形成、胞浆内出现细胞器，以及胶质细胞的生长。

大脑的神经细胞主要于胚胎18周分裂增生，在出生时中枢神经系统神经细胞总数便已确定，失去进一步分裂的能力，但树突与轴突形成不足，大脑各区间复杂的交织还未形成。脊髓的发育成熟要比胞为早，出生时下端已达到第3腰椎水平，4岁时达第1～2腰椎水平，而成人为第1腰椎水平。脑各部位的生长与成熟也不完全一致。出生时脑的重量约为成人期的25%，出生后脑的重量迅速增加，其生长速度超过身体其他器官，至1岁时脑的重量已达成人期的50%，2岁时达75%；到8岁时脑各部位的发育成熟程度相对均衡，但仍未完全成熟；10岁时脑重达成人期的95%，以后脑的重量缓慢增加，20岁以后相对恒定；大部分运动和感觉系统至青春期才能发育完全。出生后神经胶质细胞分裂增生，在出生后3个月达高峰，新的神经胶质细胞的生成可持续到2岁，对脑细胞起支持作用。

周围神经包括颅神经、脊神经和植物神经，其中植物神经的节后纤维无髓鞘，其余为有髓鞘。不同的周围神经其髓鞘化的时间不同，出生后3个月颅神经髓鞘化完成，出生后2岁为脊神经髓鞘化形成阶段，4岁时成熟。以后周围神经的髓鞘化仍缓慢进行。

绝大部分肌肉起源于中胚层的生肌节和间充质，少部分肌肉起源于外胚层。头颈部的肌肉主要为骨骼肌，来源于鳃弓区的中胚层间充质；虹膜平滑肌，泪腺、唾液腺和汗腺的肌上皮细胞来源于外胚层。而躯体各部的骨骼肌来源于生肌节。

鳃弓中胚层间充质从原始的细胞分化为成熟的肌纤维这一过程，与来自于生肌节的细胞一样，都要经过前成肌细胞、成肌细胞、肌管和肌纤维这四个阶段。前成肌细胞核大胞质少，分化为成肌细胞后肌丝合成增加，由肌丝组成骨原纤维，数个成肌细胞融合形成肌管并丧失细胞的分裂能力，当肌管胞质内的肌原纤维逐渐增多并从周边向中央填充，一定时候出现横纹，一个肌管便分化为一肌纤维。由于形成肌管、肌纤维后就没有细胞分裂的能力，足月胎儿的骨骼肌肌纤维已具备成体骨骼肌肌纤维的主要特征，童年后肌纤维的数目一般不再增加。但是，出生后随着个体的生长发育，肌纤维的体积逐渐增大，表现为肌纤维的增粗和增长。肌纤维的增粗是因为肌浆增多、游离核糖体形成新的肌丝，肌原纤维变粗所致。肌纤维的增长则是通过肌纤维两端的游离核糖体产生新的肌丝蛋白、形成新的肌节衔接在肌原纤维末端而实现。并且肌纤维增粗和增长的时期有所不同，在骨骼生长、身材长高时期以肌纤维增长为主，在体重增加时期以肌纤维增粗为主。出生后骨骼肌的生长表现出与体重增长相一致的特点，以出生后的头3个月最快，1岁以后虽保持增长但速度减慢，到青春发育期开始时增长速度再度加快，并在青春期身高突增高峰过后急剧发育。从儿童到成人肌纤维的蛋白质、无机盐增加，水的含量减少。发育成熟的骨骼肌肌纤维由于没有细胞分裂的能力，因而受损伤后缺乏再生能力。

二、颈肌、神经的发生

颈部一部分肌肉由鳃弓的间充质分化而来，另一部分颈肌由骨骼肌的体节分化而来。每一个体节演化为生骨节、生皮节和生肌节三部分。生肌节占体节的中间部，形成躯干肌及部分颈部的骨骼肌。在生肌节的分化过程中，颈、胸、腰和骶部的每对生肌节各自有相对应节段的脊神经支配，在颈部生肌节的头前方，还有4对枕部生肌节及枕前生肌节或称耳前生肌节，不久第一对枕部生肌节消失，其他就形成舌肌群，受舌下神经支配；枕前生肌节形成眼外肌，受动眼、滑车及外展等脑神经支配。部分颈肌和胸腹壁的背肌与侧肌由生肌节分化而来。人胚第5周末，每节段的生肌节各发育为背、腹两部，背侧段较小，腹侧段较大，各节段有相应的脊神经支配，背侧段颈部的成肌细胞分化发育为斜角肌、椎前肌、颏舌骨肌和舌骨下肌群，受颈脊神经支配。颈部另一部分由鳃弓的间充质分化成肌细胞的肌称鳃弓肌。斜方肌及胸锁乳突肌有人认为由第3～5对鳃弓的间充质发育而来，受副神经支配。

三、颈部血管的发生

人胚第6～8周时，原始弓动脉转变为成体动脉的基本布局已形成。分布于头颈部的血管演化及发育也相继形成。

（一）动脉的演变

动脉来源于弓动脉。第1～6对弓动脉，依次出现，它们与相连部分的背主动脉经过复杂的改组，构成头、颈及胸部的动脉。其演变过程如下：

第一对弓动脉，这对血管大部分消失，其部分形成上颌动脉的一部分，也可参与颈外动脉的形成。

第二对弓动脉，该血管背侧部保留，在胚胎期成为镫骨动脉的一部分，到胎儿期即消失，在镫骨上留下一小孔。

第三对弓动脉，该血管近侧段形成颈总动脉，而远侧段与其相连的背主动脉的头侧份共同形成颈内动脉。颈外动脉也由第三对弓动脉上发出侧支而形成。

第四对弓动脉，右侧形成为右锁骨下动脉的近侧部，右锁骨下动脉的远侧部来自右侧背主动脉和右侧第7节间动脉。左侧锁骨下动脉来自左侧第7节间动脉。

第五对弓动脉，大约有50%的胚胎，其第五对弓动脉发育不良，并很快退化，不演变为血管；另有50%则根本不发生这对动脉。

第六对弓动脉，左侧近侧段保留成为肺动脉近侧部，肺动脉与背主动脉之间的远侧段保留一条通道称为动脉导管。右侧近侧段成为右肺动脉的近侧部；远侧段渐消失。

（二）静脉的演变

人胚早期阶段的静脉系统，主要特征是左右侧对称，由一对前主静脉及一对后主静脉分别将胚体的头端和尾端的血液，通过总主静脉的主静脉汇入心管尾端的静脉窦。这种对称与成体不对称差异甚大，但是在胚胎发育过程中，胚胎左侧部分经过左、右静脉系之间的吻合支，将血液汇入右侧的静脉，故成人体内的主要静脉皆位于右侧，并均注入右心房。

上腔静脉的形成：当胚长约22mm时，两侧前主静脉在颈部胸腺发育位置，发生一条斜行的吻合支，使左侧前主静脉的血液注入右侧前主静脉的近心端，促使总主静脉的一段萎缩和闭塞。而右总主静脉和右前主静脉吻合以下的一段形成上腔静脉。联系左、右前主静脉之间的斜行吻合支，则演变为左头臂静脉，此血管把左侧头颈部的血液引向右侧前主静脉。右前主静脉与右锁骨下静脉的一段成为右头臂静脉。更前的一段成为颈内静脉。由面部和颈部的毛细血管网汇集而成颈外静脉。

四、淋巴管及淋巴结的发生

人胚的淋巴管，于第6周时，开始出现最初形成的淋巴毛细管网，分布于静脉主干的四周。以后，经过扩大及合并，形成数个淋巴囊。其中包括一对颈淋巴囊，一个腹膜后淋巴囊，一个乳糜池及一对后淋巴囊。

颈淋巴囊出现最早。约在人胚第7周，胚长18mm时，与颈内静脉相连。由此囊发出的分支，分布于头部、颈部、胸部及上肢。当人胚发育到第9周时，各淋巴囊间的淋巴管彼此相通，形成一个完整的淋巴系统。而成对的颈淋巴囊开口于两侧颈

内静脉与锁骨下静脉。左侧颈淋巴囊与胸导管相通。

淋巴结的发生：当淋巴管的主干奠定基础之后，淋巴结便开始发生。最早的淋巴结在胚胎第3月末（约50mm）出现于颈淋巴囊和后淋巴囊处，首先由该处的间充组织分化成大量的淋巴细胞，淋巴细胞将淋巴囊分隔成淋巴管丛，尔后，淋巴丛便形成淋巴结内的淋巴窦，而窦与窦间的淋巴细胞和由间充组织分化而成网状组织则形成髓索。再后，在淋巴结的四周有大量淋巴细胞聚集成团形成淋巴结的皮质，皮质周围的结缔组织便形成了淋巴结被膜。而淋巴结内的组织结构，到出生后才不断发育完全。

（靳升荣　贾问炬　陈丹鹏）

第三章　出生后颅颌面的生长发育

第一节　骨和软骨的生长发育

颅面骨骼是一个复杂的组合体，包含多种类型的骨骼。要了解颅面的生长发育及影响因素，必须了解骨和软骨的生长发育。同时，骨和软骨的生长及其基本特征与功能矫形、正畸牙移动、口腔修复学和颌面外科学均有密切的关系。

一、软骨的生长发育

软骨是体内承受机械负荷后不易发生永久变形的特殊组织，在全身骨骼的生长发育和功能活动中起着重要作用，其本身的生长发育也要受到各种理化因素的调控。

（一）软骨的组成及类型

软骨由软骨细胞及胞外基质组成，软骨细胞合成分泌胞外基质，并将其本身包埋于其中共同构成软骨。

1. 软骨细胞（chondrocyte）　幼稚的软骨细胞呈多角形或梭形，随着它逐渐成熟，软骨细胞逐渐变圆，并分裂形成簇状，充满于软骨基质的陷窝内（图 2-3-1）。成熟的软骨细胞具有发达的粗面内质网及高尔基复合体，合成并分泌Ⅱ型胶原、蛋白多糖、透明质酸、碱性磷酸酶及软骨连结蛋白等。

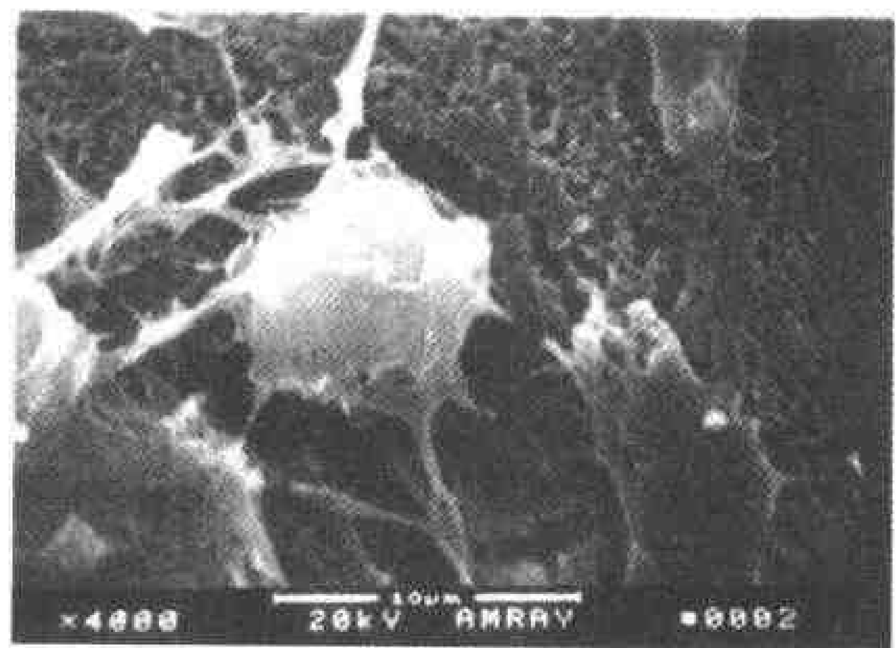


图 2-3-1　软骨细胞

软骨细胞的功能可受到多种激素、生长因子及生物力的调节。生长激素（GH）、胰岛素（insulin）可直接或间接地促进软骨细胞增殖和基质分泌，其作用存在与剂量相关的双相效应。甲状腺激素（TH）可直接作用于软骨细胞，对维持软骨细胞的表型有重要作用，还可刺激机体分泌激素、生长因子（GH、胰岛素样生长因子 IGF-Ⅰ等）间接促进软骨的生长。甲状旁腺激素（PTH）主要促进软骨细胞的分化成熟，对肥大的软骨细胞作用明显，并可参与、促进软骨的矿化。前列腺素（PGs）可介导多肽激素、生长因子、细胞因子及机械力对软骨细胞的多种效应，对软骨细胞 DNA 合成及碱性磷酸酶活性存在双相效应。雌激素（estrogen）只作用于增殖期的软骨细胞，小剂量可促进软骨细胞的增生。维生素 D（Vit D）的活性形式$1,25(OH)_2D_3$及$24,25(OH)_2D_3$与软骨细胞内的 Vit D 受体结合产生作用，具有调节细胞的增殖、分化及钙代谢平衡等多种功能。胰岛素样生长因子（IGFs）能直接促进软骨细胞的增殖、分化，并可介导其他激素（GH、PTH 等）对软骨细胞的作用。转化生长因子（TGFs）、骨形成蛋白（BMP）、表皮生长因子（EGF）、成纤维细胞生长因子（FGFs）等生长因子对软骨细胞的增生分化均有重要的调节作用。白细胞介素（IL-1）则是促进软骨细胞分解代谢的细胞因子，可使细胞的蛋白多糖及Ⅱ型胶原等胞外基质分泌减少，并促使已合成的基质崩解。软骨细胞受到适当的力后，细胞的 DNA 含量及蛋白多糖等基质分泌增加，而力值过大或作用时间过长则会出现抑制作用。

2. 软骨基质（chondral matrix）　软骨基质富含蛋白多糖、硫酸软骨素、胶原纤维和透明质酸，可维持软骨的形态，有很强的亲水性和抗折性。因其基质成分不同可将其分为三类：透明软骨、弹性软骨及纤维软骨。透明软骨的胶原类型以Ⅱ型为主，在体内分布最广；弹性软骨基质中除了Ⅱ型胶原外，还含有丰富的弹性纤维使之更具弹性；纤维软骨则含有大量的Ⅰ型胶原，大多位子身体承力的

部位，髁突表面覆盖的即为纤维软骨。蛋白多糖的粘多糖链一端与胶原纤维通过静电结合形成牢面的凝胶样结构，另一端与溶解状态的水结合，故软骨具有较强的固水性和弹性。

（二）软骨的生长发育

软骨的生长包括聚集性生长（appositional growth）和基质内生长（interstitial growth）两种类型：软骨表面的软骨膜细胞分裂生长并分泌软骨基质使软骨体积增大，称为软骨的聚集性生长；软骨细胞在软骨基质内分裂生长使软骨体积增大，称为软骨的基质内生长。软骨基质不含矿物质，有一定的弹性，是软骨进行基质内生长的必要条件。有些软骨表面有软骨膜覆盖，有些则没有（如关节软骨、软骨联合、骺板软骨）。软骨基质富含蛋白多糖及胶原纤维，在一定压力作用下，营养物质仍能渗入软骨细胞使软骨继续生长；当力值在一定范围时（压力超过毛细血管压），软骨增生加速；当力值过大时，软骨可能出现坏死。

软骨内不含血管、神经及淋巴管，其代谢活动慢，细胞所需营养成分是通过邻近的结缔组织（软骨膜）或关节腔内的滑液渗入细胞内的。大部分软骨表面附有软骨膜，软骨膜是由大量Ⅰ型胶原、成纤维细胞及成软骨细胞构成的结缔组织，是为软骨提供养料的重要途径之一。

（三）软骨的特征

1．软骨常常位于身体弯曲或承力的部位，其基质硬面不脆，固水作用很强。

2．软骨基质是不钙化的。

3．软骨基质内没有血管、神经和淋巴管。

4．软骨可进行聚集性生长和基质内生长。

5．软骨有其独特的压力耐受性，在体内能承受较大的力而不变形。

二、骨的生长发育

（一）骨的组成

骨由骨细胞、骨基质、骨膜、骨髓等组成。

1．骨的细胞成分　骨的细胞成分包括骨细胞、成骨细胞、破骨细胞和骨母细胞，他们是密切相关的一群细胞。其中，基本的类型是骨母细胞，它可处于休眠状态或进行细胞分裂，或变成成骨细胞或破骨细胞。

（1）骨母细胞（preosteoblast）：骨母细胞为邻近不活动骨基质表面的扁平细胞，常常位于骨膜内的成纤维细胞和骨面上的成骨细胞之间；接近活动的骨表面，这些细胞显示出有丝分裂并能被^{3}HTdR氘化胸腺嘧啶核苷闪光标定。骨膜中间层的骨母细胞并不是均匀一致的；靠近成纤维细胞的骨母细胞与成纤维细胞相似，而邻近成骨细胞的则与成骨细胞近似。

（2）成骨细胞（osteoblast）：成骨细胞源于间充质细胞，是合成胶原及非胶原蛋白（类骨质）的单核细胞，胞浆内大量的RNA，富含内质两、核糖体和线粒体，高尔基体明显。成骨细胞位于骨表面贴近骨膜处，除成骨外还可控制钙离于进出骨的量以调节血钙浓度（图2-3-2）。当骨不再生长时，其表面的成骨细胞则不再分裂面终止为线性细胞，细胞变扁，厚度小于0.1μm，细胞内细胞器减少，不含粗面内质网及核糖体。



图2-3-2　成骨细胞

成骨细胞可分泌Ⅰ、Ⅴ型胶原和一些非胶原蛋白（如磷酸蛋白），对骨矿化有十分重要的作用。成骨细胞的基质膜上碱性磷酸酶活性很高，该酶可促进骨羟磷灰石晶体形成，刺激骨细胞产生骨基质，促进成骨细胞合成磷酸蛋白。成骨细胞分泌的BMP、TGF-β、IGF-Ⅰ、FGF-β等生长因子对骨形成和修复有很强的促进作用。当骨形成大于骨吸收时，成骨细胞在淋巴因子和前列腺素E_2（PGE_2）的作用下分泌白细胞介素（IL-1），使破骨细胞活性增强，起着反馈调节的作用。

骨代谢中作用最大的激素为甲状旁腺激素（PTH）、1、25二羟基维生素D_3（Vit D_3）、降钙素、雌激素、皮质激素等，PTH和Vit D_3的作用均存在双相效应，即高浓度（药物浓度）时促进破

骨，低浓度（生理剂量）时促进成骨。降钙素和雌激素均抑制骨吸收。这些激素主要是通过改变细胞因子的分泌来调控骨的生长的。

(3) 骨细胞 (osteocyte)：成骨细胞包埋于自身分泌的骨基质中成为骨细胞，成骨细胞变为骨细胞的数量取决于成骨的速度，骨形成快，则骨单位体积内的骨细胞就多。骨细胞细胞核小，内质网少，其细胞突起进入周围骨小管开辟通道，运输血液和营养到骨组织并运走废料（图 2-3-3）。骨细胞参与体内钙代谢的调节，对体内钙环境的稳定起着重要作用。胚胎骨和修复性骨内骨细胞数目明显多于板状骨。骨细胞被包埋在骨基质中，逐渐变小，失去了分泌基质的能力，并吸收周围基质形成骨陷窝。

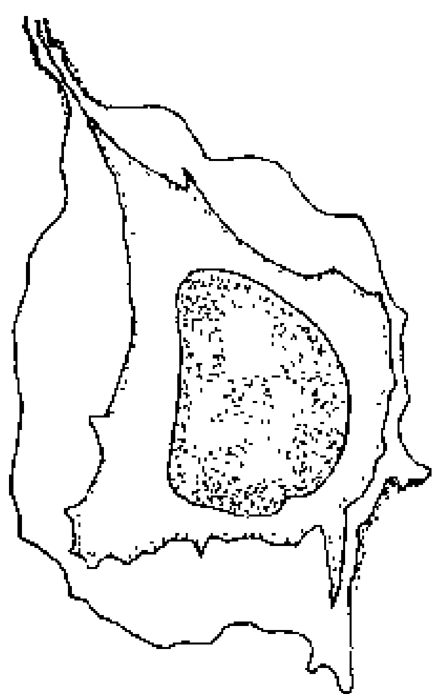


图 2-3-3 骨细胞

(4) 破骨细胞 (osteoclast)：破骨细胞为多核细胞，其核的多少与吸收骨的类型有关，细胞内有大量的溶酶体和线粒体。破骨细胞多呈簇状，有显著的酸性磷酸酶活性，抗酒石酸染色呈阳性。如板状骨发生骨吸收时，其破骨细胞的体积明显大于胚胎骨吸收的破骨细胞。

2. 骨基质　骨基质由有机质和无机质组成，其中有机质占 33%；28%的Ⅰ型胶原和 5%的非胶原蛋白（包括类骨质、骨钙素、骨形成蛋白、骨蛋白多糖、骨涎蛋白等）；无基质中渗人了大量的羟磷灰石，占骨基质成分的 67%（图 2-3-4）。

(1) 无机质：绝大部分为羟磷灰石晶体，另外还含有无定型磷酸钙及枸橼酸盐等。

(2) 有机质：主要由胶原纤维、蛋白多糖、骨钙素、骨涎蛋白、类骨质、骨形成蛋白、磷酸蛋白、脂类等成分组成。

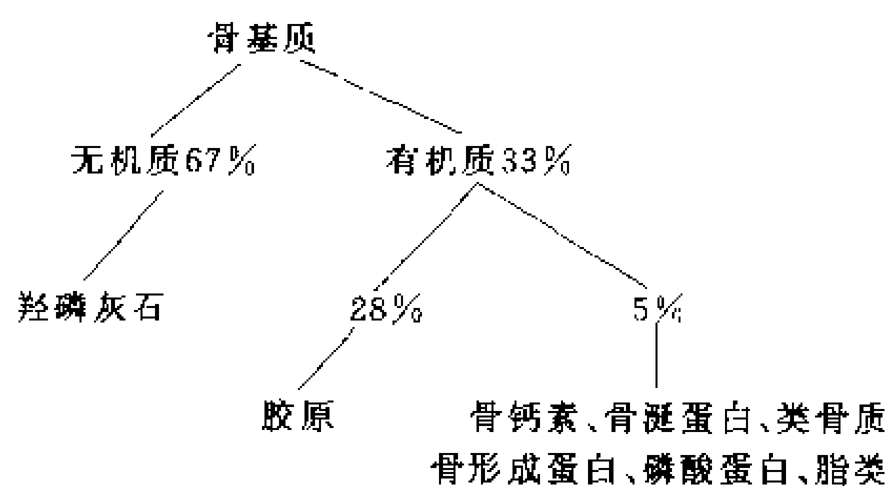


图 2-3-4 骨基质的组成

胶原是以胶原巨分子为基础，由三个交织的蛋白链互相缠绕形成三重螺旋结构。骨胶原较软组织胶原铰链度高，故骨胶原比软组织胶原在酸中的溶解性降低。

骨涎蛋白是骨内特有的一种粘液物质，是糖蛋白的一种。它由蛋白质和碳水化合物组成，含有很高的涎酸量，具有强酸性和显著的阳离子结合性。骨蛋白多糖分子含有一个蛋白中心及与之相连的葡萄胺聚糖型的碳水化合物链。

骨形成蛋白 (BMP)：是一种酸性糖蛋白，大部分以共价键形式与骨皮质基质中排列有序的胶原纤维紧密结合，每公斤湿骨约含 BMP1mg 左右。其主要生物学作用是诱导体内未分化的间充质细胞不可逆地向软骨和骨母细胞分化，以软骨内成骨的方式诱导新骨形成。

脂类：包括三酸甘油酯、游离胆固醇、胆固醇酯、磷脂等。

3. 骨膜　骨由骨内膜和骨外膜包绕，两层膜含有的细胞成分在骨生长和骨重建中起着重要作用。骨内膜由一薄层网状细胞衬在骨的内壁和骨小梁上；骨外膜由一层致密的胶原纤维构成，含有成纤维细胞和成骨细胞、破骨细胞。骨膜带有血管、淋巴管及神经，其主要作用是参与成骨和骨的修复，并可连接肌肉、容纳血管和细胞成分。

4. 骨髓　骨髓位于骨髓腔内，含有血管、发育中的血液细胞群（网状细胞等）或大脂肪细胞群。当受到适当刺激时，血液细胞群的细胞都容易从祖代骨细胞分化成骨细胞和破骨细胞。

(二) 骨的生长

1. 骨的生长类型　在体内不同的环境中骨的生长是不同的，骨的生长包括 3 种基本类型：软骨内成骨、膜内成骨、骨缝成骨。

（1）软骨内成骨（endochondral bone formation）：软骨内成骨发生在长骨两端、脊柱、肋骨和下颌髁突及颅底。这类骨最初的生长是软骨的生长。胚胎时期，间充质细胞聚集形成骨的大体形状，骨干表面覆盖软骨膜，骨干处的间充质细胞分化为软骨细胞，软骨中心进行快速的基质内生长，成软骨细胞分泌大量的软骨基质，软骨膜下细胞进行聚集性生长。

软骨细胞向干骺端分化排列呈柱状，分为不同的功能区：增殖层、肥大成熟层和矿化层。增殖层细胞具有分裂增生的能力。肥大层细胞肥大后，基质分泌增加。成软骨细胞肥大的早期，分泌Ⅱ型胶原，随着时间的延长，蛋白多糖（PG）分泌增加。当成软骨细胞肥大至晚期时，分泌X型胶原和软骨素，与PG一起形成了软骨矿化的基质环境，在软骨基质的基质囊内进行基质的矿化。矿化的基质将肥大的软骨细胞完全包埋后，细胞死亡。随着骨干软骨膜内血管增多，软骨膜转化为骨膜，开始膜内成骨。破骨细胞开始吸收软骨基质为血管长入提供空间。从软骨细胞增殖、软骨基质形成、成软骨细胞肥大成熟到软骨基质矿化、软骨细胞死亡、血管人侵、部分软骨吸收，该过程由骨干发展至骨骺直至生长停止（图2-3-5）。

间充质细胞随血管进入骨内，分化为成骨细胞，成骨细胞分泌类骨质，沉积于已经矿化的软骨上，并矿化形成骨基质。矿化的软骨-骨基质称为原始的海绵状骨。随着生长时间的延长，人侵的血管系统分化发育成红骨髓，骨髓腔随骨的生长而长大。骨生长过程中，破骨细胞清除骨中心的骨和软骨，与软骨形成的速度大致相同，所以生长骨内海绵状骨的数量基本保持不变。

长骨的干骺端由于血管的二次人侵，形成了继发性骨化中心。该中心形成骨干与骨骺间的生长板（骺生长板），对长骨的生长有重要作用。骨生长停止时，软骨细胞肥大死亡，生长板消失，完全被骨取代，骨髓的生长也随之停止，骨端软骨形成海绵状骨，二次骨化中心形成板状骨。

（2）膜内成骨（intramembranous bone formation）：膜内成骨是最早被发现的成骨类型，其成骨速度很快。婴儿的颅骨内充满了结缔组织膜，随生长发育逐渐成骨。胚胎时期，颅腔、上颌、下颌体、长骨中份、间充质细胞聚集处等大量区域血管增多，间充质细胞分化为成骨细胞。发生膜内成骨时，一些残存的结缔组织与新分泌的类骨质交织在一起，形成矿化较差、排列紊乱的骨基质，许多成骨细胞被包埋于骨基质内成为骨细胞。最初的胚胎骨为粗大的纤维网状骨，表面有放射状骨刺。随着生长发育，这些骨刺逐渐溶入骨板中。膜内成骨早期形成的骨含纤维较多、矿化较差，因而不很结实。

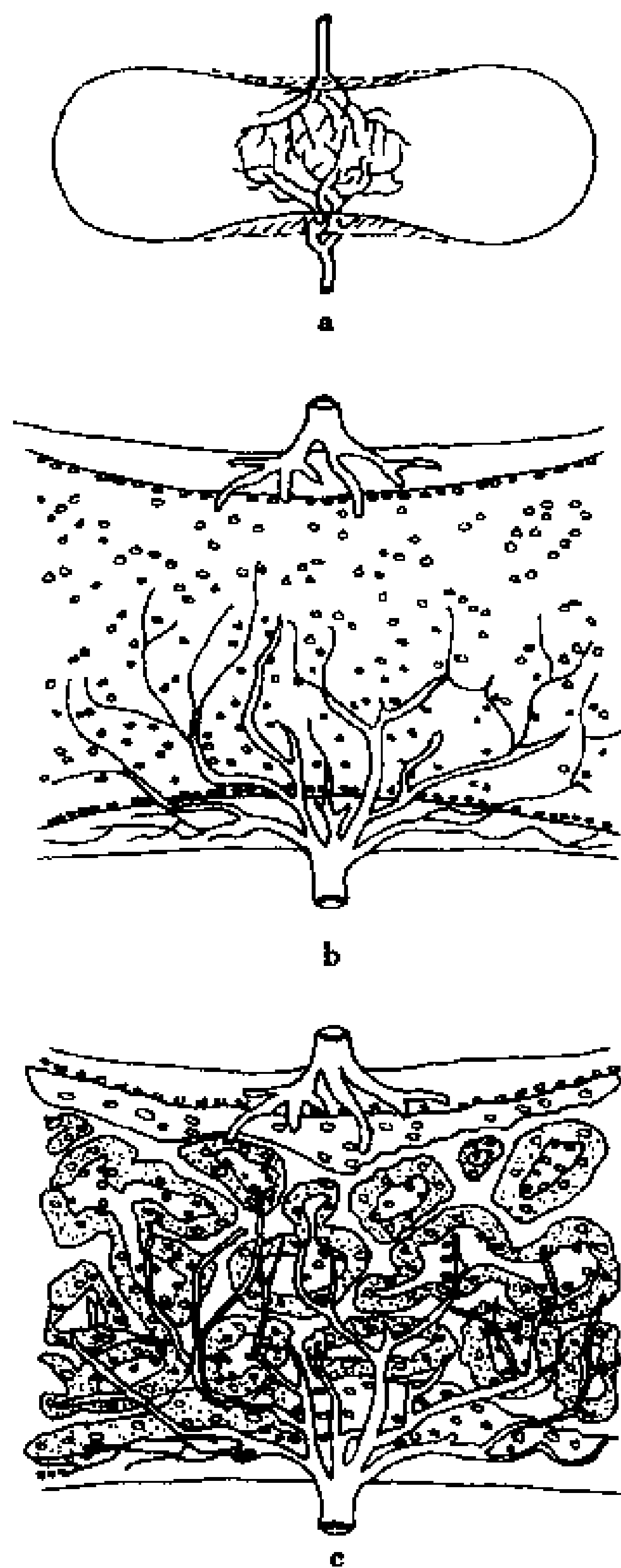


图2-3-5 软骨内成骨
a. 血管长入软骨内 b. 软骨内出现成骨细胞 c. 骨小梁形成

颅从早期胚胎发育到成人是一个从网状骨转化为板状骨的漫长过程，这种转化在胚胎晚期及出生后第一年相对较快。原始骨单位的形成是这种转变的第一阶段。随着骨的生长血管开始生长，若骨的生长速度慢，骨膜则形成板状骨而非骨刺。由于形成的骨板邻近血管及骨膜软组织，形成骨板时可能

包埋这些结构。原始的骨单位较小，骨板少，排列不规则，胶原纤维排列整齐，骨矿化程度较高。生长过程中骨膜面沉积的骨单位逐渐增多，使致密骨的比例增高（图 2-3-6）。

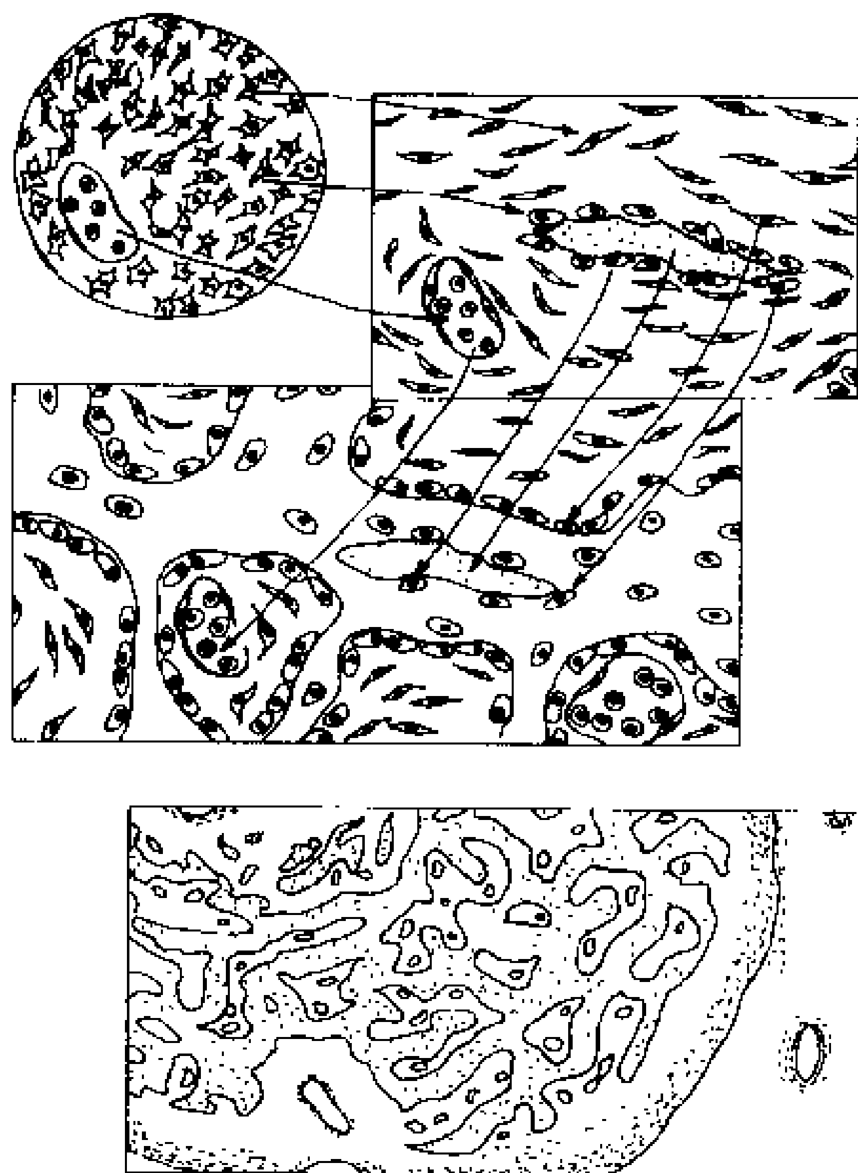


图 2-3-6 膜内成骨（骨膜内骨母细胞逐渐转化为成骨细胞并形成骨小梁）

（3）骨缝成骨（sutural bone growth）：颅面骨骼的生长中骨缝的生长起着十分重要的作用。骨缝间的连结均为纤维连结，连结的骨块之间有轻微的动度，这与颅面部是容纳脑、眼等重要器官的功能相适应的。骨缝间的中间为纤维层，两侧为成骨层，骨膜之间为疏松的细胞和血管组织。骨缝与骨膜的成骨能力近似。当颅受力（脑的生长等）使两块骨块分开，骨缝边缘增生新骨（图 2-3-7）。

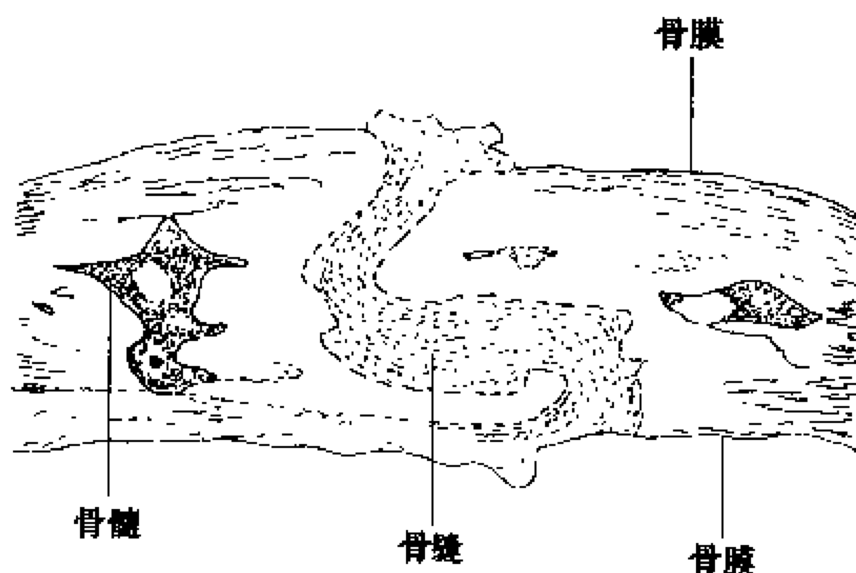


图 2-3-7 骨缝成骨

2. 骨的转换（bone turnover） 骨沉积和骨吸收是骨生长的重要过程。骨生长过程中骨沉积和骨吸收是相伴的，称为骨的生长改建（bone remodeling）。若一侧骨沉积，另一侧骨吸收，则发生骨的生长移位。从胚胎发育至成人前，骨的生长均非常迅速。骨表面成骨、内部吸收，骨形成速度大于骨吸收速度，这种旧骨被新骨所取代称为骨转换。一般快速生长的儿童每年骨的转换率为 30%～100%。

成年后骨转换速度降低，每年皮质骨的骨转换速度为 5%左右。25 岁后，骨转换时骨吸收速度逐渐大于骨形成速度，在骨小梁和皮质骨的内表面更为显著，主要表现为骨髓腔逐渐扩大代替了原有的骨小梁和皮质骨。长期锻炼和适当的营养可以减少骨骼中骨的丧失，而良好的口腔卫生对上下颌牙槽骨的健康和稳定有重要意义。

骨转换发生的机制至今还不很清楚。可能是一些信号（如激素或机械力）刺激成骨细胞释放一定的细胞因子，吸引破骨细胞到所需的地方破骨（图 2-3-8）。

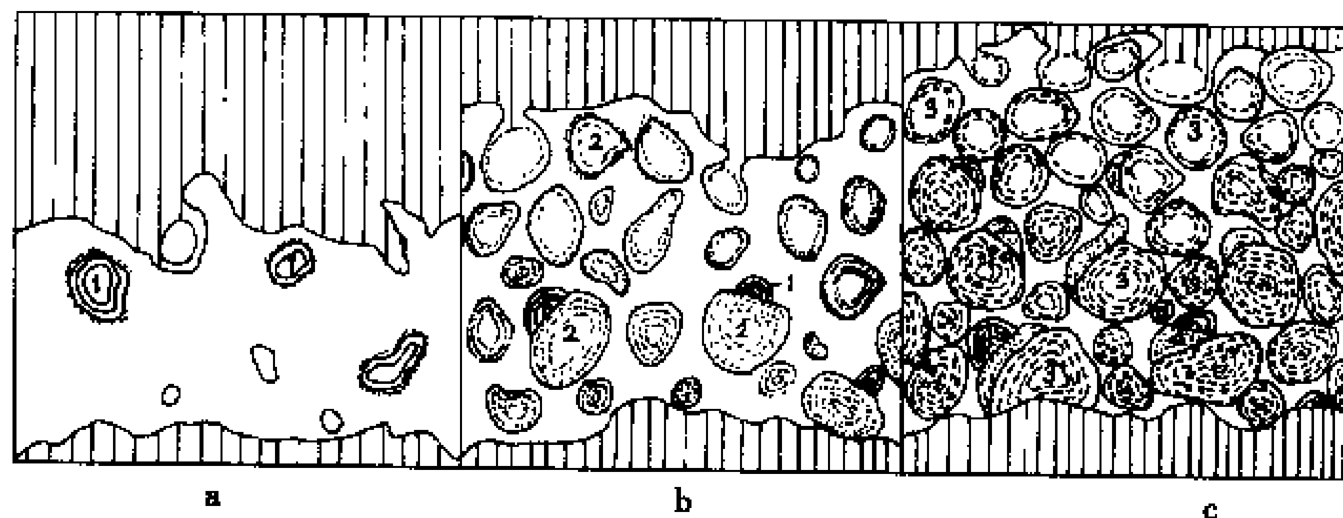


图 2-3-8 骨的转换
a. 新生骨内有初始骨单位① b. 初始骨单位①吸收，出现第二代骨单位② c. 骨成熟，出现第三代骨单位③

（三）骨的类型

骨按其结构不同可分为以下几类：

1. 粗大的网状骨组织（coarse cancellous bone）是骨内成骨后的主要皮质骨类型，体内1/2～2/3的皮质骨均为这种类型。它是由骨皮质向骨髓腔生长形成的．该型骨含有不规则的充满了红骨髓或黄骨髓的大腔隙，是由骨小梁和很薄的骨板组成的松质骨，广泛存在于骨骺和颅骨的骨皮质间，仅骨内膜可形成该类型的骨（图2-3-9）。



图2-3-9 粗大的网状骨

2. 纤细的网状骨组织（fine cancellous bone）是一种生长迅速的骨，存在于所有胚胎骨及儿童骨骼快速生长区的一些骨骼内。骨内膜形成的该类型的骨，其内存在大量腔隙（小于粗大的网状骨组织内的腔隙），腔隙内为未成熟的结缔组织。

3. 非板状骨（nonlamellar bone） 也是一种快速生长的骨类型。该型骨的骨基质不分层，含有大量交织的纤维，骨细胞排列混乱。儿童时期，随软组织的增长，非板状骨的增生速度较快。由于不同区域骨的生长速度不同，儿童体内任一块皮质骨内都混杂着板状骨和非板状骨。

4. 板状骨（lamellar bone） 是一种低速生长的骨，存在于成人的大部分骨内及儿童骨骼的低速生长区。骨细胞平行、规则排列，胶原纤维排列呈层状。由于不同层间的纤维方向不同，骨基质形成了夹板状结构，具有较强的抗力性（图2-3-10）。

5. 哈弗骨（haversion bone） 是骨皮质内骨重建形成的，骨表面不发生变化。在儿童骨吸收和改建的区域有少量含哈弗系统的骨形成，它不是儿童骨骼的主要类型，哈弗系统出现于成年人，与原发性皮质骨的骨重建有关。

6. 束状骨（bundle bone） 是牙周膜传导𬌗力形成的，该类型仅见于牙槽骨牙槽窝的骨沉积侧，牙槽窝的骨吸收侧为粗大的网状骨。束状骨含有大量平行的束状胶原纤维，从牙槽骨延伸出附着于牙周膜上（图2-3-11）。

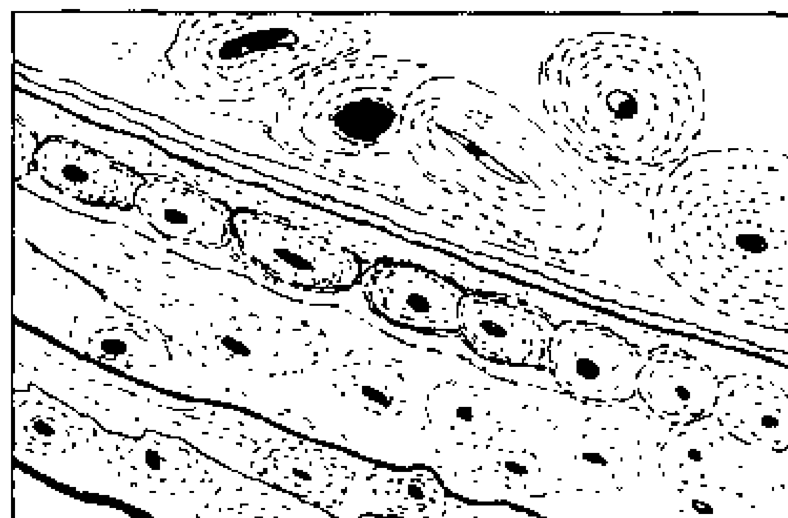


图2-3-10 板状骨

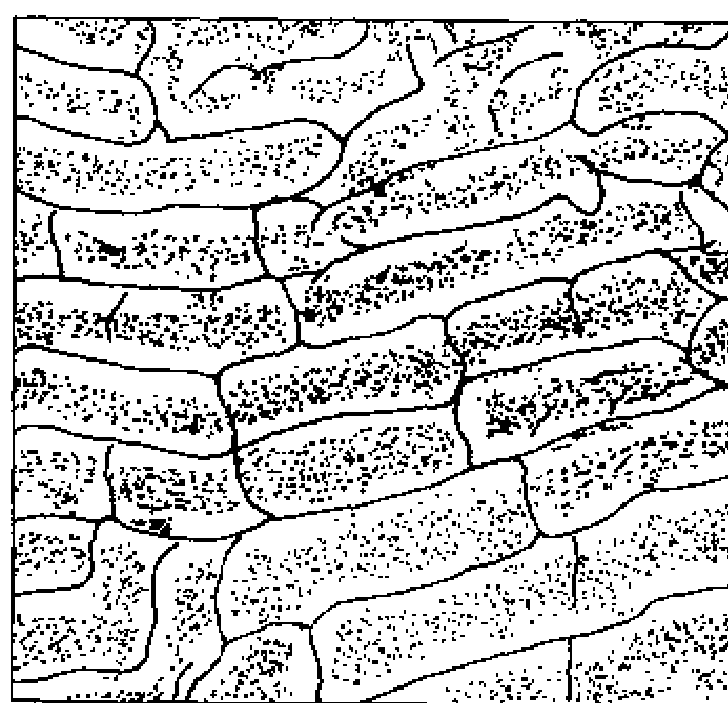


图2-3-11 束状骨

7. 丛状骨（plexiform bone） 是短期内大量形成的皮质骨（如上颌结节），该型骨含对称的三维血管丛，骨生长向外周扩展，使骨皮质形成砖块样结构（图2-3-12）。



图2-3-12 丛状骨

8. 软骨样骨（chondroid bone） 位于牙槽嵴顶和其他骨快速生长的区域（如肌腱附着的生长结节），呈帽状。骨细胞由非层状嗜碱性染色的基质包裹，类似软骨样结构，可当作骨内唯一可产生基质内生长的类型。

（杨红梅）

第二节 颅面骨骼的生长机制

颅面骨骼有三种生长发育方式：骨的表面增生、骨缝的间质增生以及透明软骨的表面增生及间质增生，通过以下的生长运动完成颅面骨骼的生长。

生长改建（growth remodeling）：骨的生长改建是骨皮质的一侧增生沉积新骨（deposition），另一侧发生骨吸收（resorption），使骨向一定的方向移动、改形，当增生的量大于吸收的量，则骨长大。这一过程称为生长改建。沉积和吸收是所有骨生长的基本形式，它不仅可以改变局部骨结构形态、大小和比例，还可以作局部的调整，以适应骨及其周围软组织功能发育的需要。如下颌支后缘新骨沉积，前缘骨吸收，使下颌支的前下部改建为新的下颌体，下颌长度增加，这一改建现象称为“改位”（relocation）（图 2-3-13）。

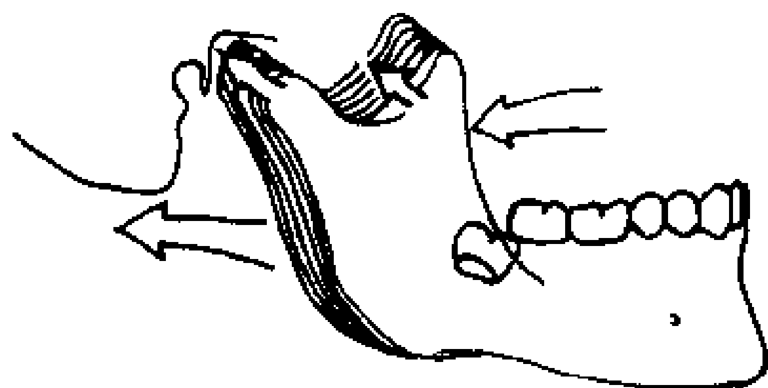
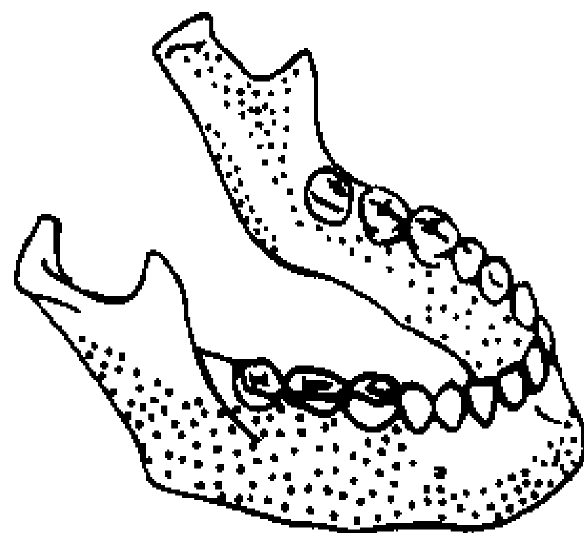


图 2-3-13 下颌支改位

生长场（growth field）：骨的生长为骨皮质的内外面完全被镶嵌式（masaic pattern）的生长场所覆盖（图 2-3-14），可以是骨外面的一些部分吸收，另一部分沉积，骨的内面亦如此。颅面骨骼各组成部分中，由于不同的功能需要和生长速度不同，各自向内或向外进行生长活动，形成骨的不规则外形。

生长区（growth sites）：在骨的生长过程中，生长场的沉积和吸收活动并不都是按同一速度进行，有些区域生长较快，生长活动更活跃，这些区域称谓生长区。如上颌结节、髁突、牙槽和骨缝区。生长中心（growth center）：指受遗传控制，独立地进行生长的区域。所有的生长中心都是生长区，而生长区不一定是生长中心。



骨增生场所 骨吸收场所

图 2-3-14 骨的内、外面被镶嵌式的生长物所覆盖

生长移动（growth movement）：在颅面骨骼的生长过程中有两种基本的生长移动方式，即推移和骨移位。推移（drift）指骨皮质的一侧增生沉积新骨，另一侧骨皮质吸收，使骨按骨沉积的方向移动（图 2-3-15（1））。骨移位（displacement）指整个骨块作为一个单位所产生的物理性位移（图 2-3-15（2））。骨移位又可分为两种形式，一种为原发性骨移位（primary displacement），即当骨块本身增生长大时所产生的物理性移动，如上颌骨主要为向上、向后的两个向量生长，因受颅底的阻挡使其产生向下和向前的移位。另一种为继发性骨移位（secondary displacement），即骨块的移动是其周围组织的增生推动所致，如颅中凹和大脑颞叶向前下生长，使上颌向前向下移动。推移和移位是同时进行的，可以向相同的方向，亦可以向相反的方向进行（图 2-3-15（3）、（4））。

可见颅面骨骼的生长增大过程，是推移和移位的综合结果。推移和移位是同时进行的，可以向相同的方向，亦可以向相反的方向进行，以完成颅面复杂结构，保证颅面的完好形态和生理功能。

了解生长移动的方式对临床实践有指导意义。在治疗计划中，如何调控利用如头帽矫形治疗可在多方面影响上颌或下颌的生长方向，可利用生长移动来达到矫治目的。

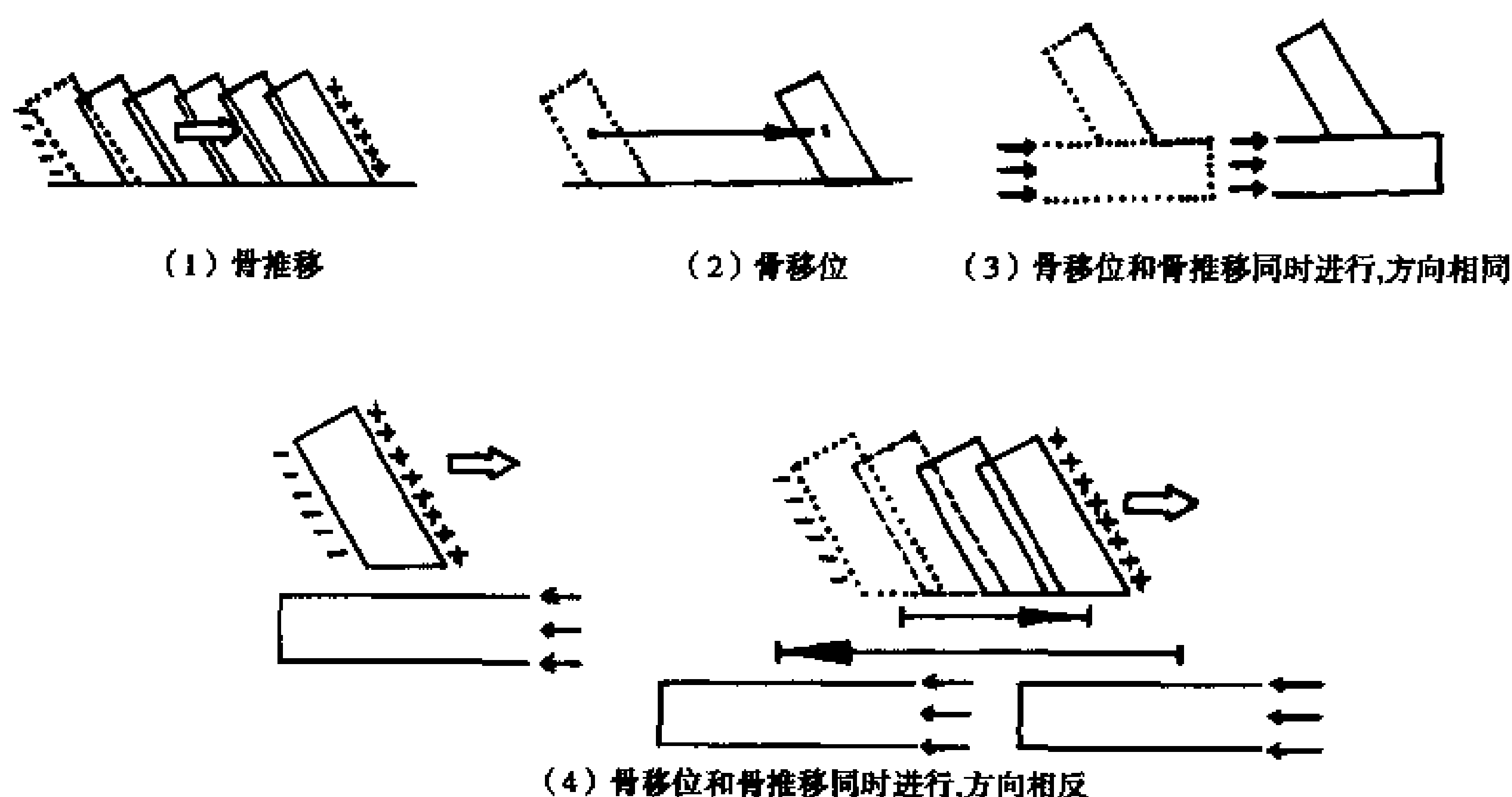


图 2-3-15 骨的推移和移位示意图

第三节 出生后颅面的生长发育

一、出生后头颅的生长发育

出生时头颅由多块骨骼组成。许多骨并未融合，而是分离成若干部分。例如蝶骨分为三个部分，枕骨分为两个部分，颞骨每侧分为两个部分等。婴儿的头顶骨相邻骨块之间有6个囟门，分别是两侧顶骨与额骨之间的前囟，两侧顶骨与枕骨之间的后囟，双侧前方的左、右蝶囟以及双侧后方的左、右乳突囟。囟门系头顶骨之角端的宽大间隙，为纤维性连接区。囟门有利于胎儿出生时头顶骨变形通过产道；有利于出生后脑组织生长发育体积变大。头顶骨两相邻骨块之间有骨缝连接。颅骨在出生前生长迅速，出生后5岁仍继续迅速生长，尤以1～2岁时生长较快，以适应日益增多的身体和精神活动。5岁后，颅部的生长速度逐渐减缓，7岁左右已达成人的90%。新生儿脑的平均重量约35g左右，5岁时达1230g，约为成人的90%。

随着脑组织的生长，头顶骨外侧的骨质形成、内侧吸收，以这种表面增生形式容纳脑组织容积的增大。骨缝的间质增生为成骨的基质沉积在骨缝区，随后钙化成新骨。通常在出生后2～3个月内，头颅的后囟蝶囟闭合，出生后1岁乳突囟闭合，大约2岁半时前囟闭合。而两侧额骨在出生后第2年融合，额缝在8岁融合，其他颅缝如矢状缝、冠状缝、人字缝在成年后融合。颅底的生长发育不完全随脑的发育而生长，其发育以颅底软骨增生为主，颅底主要的生长乃在颅底软骨联合，软骨联合是颅底的生长中心。在组织学上类似双向骺板，是细胞增生中心。颅底的软骨联合有三，①蝶枕软骨联合(spheno-occipital snychondrosis)，其生长可增加颅底的长度，影响颅底的前后向发育，此软骨联合的生长一直持续到青春期 。②蝶骨间软骨联合（inter-sphenoid synchondrosis)，一般在出生后不久即闭合。③蝶筛软骨联合（spheno-ethmoid synchondrosis)，7岁前生长活跃，7岁后生长缓慢，25岁时完全闭合（图 2-3-16)。颅底软骨联合的生长，不但可使颅底长度增加，且使邻接蝶骨和枕骨的骨缝生长，可使颅底向侧方增长。如果颅底软骨联合过早闭合或发育异常，可导致颅底发育畸形，影响面中部的发育。颅底形态（NSB_a 角亦称颅底角）对错牙合畸形的产生有 -定的影响。颅底角过大或过

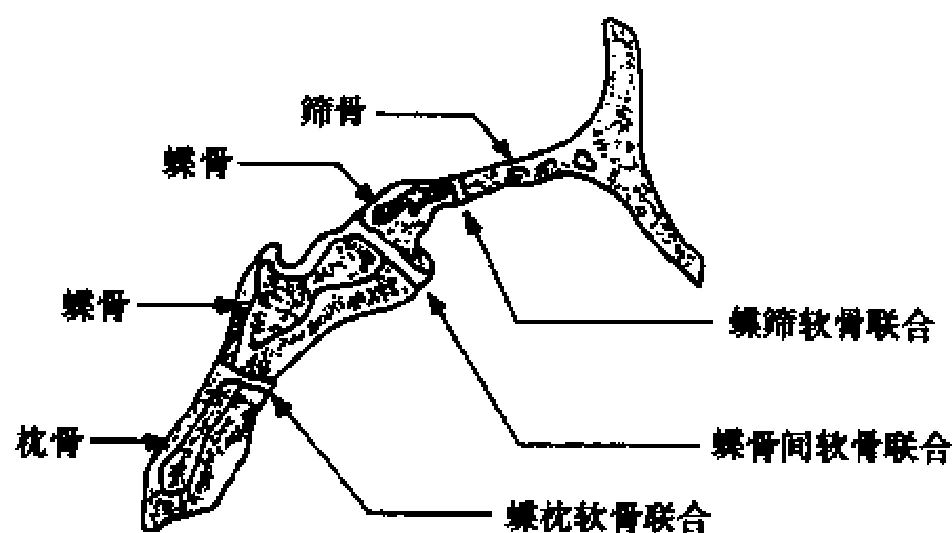


图 2-3-16 颅底的软骨联合

小，可能导致骨性Ⅱ类或Ⅲ类错骀畸形，也是判断骨性畸形及其预后的指征之一。

二、出生后面部的生长发育

出生时婴儿面部的特点为宽度最大，深度次之，高度最小，因此显得面部宽短。出生后面部的生长则以高度增加最大，深度次之，宽度最小。

面部骨骼的生长并不是新骨围绕着骨的表面轮廓均匀增大，即使是对一个骨而言，可能存在局部的向内、向外等多个方向的生长。

上下颌骨、眶外侧壁、颧骨等骨骼的外侧表面增生使面部的宽度增加。面部高度的变化与下颌下缘的增生、牙槽骨生长、牙齿的萌出有关，颅中窝的生长增加了颅底和下颌支的垂直高度，相应地降低了下颌的位置，从而使面部的高度得到增加。上下颌骨以及牙槽骨在前后方向上的生长使面部深度增长。颅底软骨增生使颅底长度增加也促进了面部深度的生长。

面部有多条骨缝。骨缝是适应张力的生长部位，当骨缝两侧的骨因肌肉的牵拉而使骨缝受到张力时，骨缝处便有新骨形成。骨缝的生长与骨的生长一起发生，在面部骨骼生长发育中广泛存在。面部骨缝尤其是上颌骨周围的缝如额颌缝、颧颌缝、颞颌缝、翼颌缝等，由于其发育方向是向前下方的，这些骨缝的生长使面部长度及高度增加。在上颌骨缝生长的同时，筛颌、筛额、鼻额、鼻颌等骨缝也有生长。

面部窦腔的扩张，有助于面部在三维方向的生长，如上颌窦向多个方向扩大使面部长、宽、高增长，但由于鼻腔向侧面扩大，因此上颌窦不能向鼻侧扩大。

出生后颅面的生长，颅部与面部高度之间的比例有如下变化特点：1岁时为3:1，3岁时为2:1，13岁时为3:2，成人为1:1。颅部与面部的体积比新生儿为7:1，6岁时为3:1，成人为1:1。

整个头部高度与身长的比例关系为：人胚第2个月，头颅长度为身长的50%，出生后1岁时为身长的25%，17岁时为身长的15%～18%。

由于生长发育骨的融合，至成年人时颅面部的骨骼为22块。

从生长的速度来看，面部生长发育有4个快速期，第一快速期为3周～7个月，第二快速期为4～7岁，第三快速期为11～13岁，第四快速期为16～19岁。

第四节 出生后颌骨和颞下颌关节的生长发育

一、出生后上颌骨的生长发育

出生时上颌骨的特点为宽而短，上颌窦小，上颌骨主要由含有牙滤泡的牙槽骨所组成。前颌骨与上颌本体之间为骨缝连接，出生后1岁融合。

上颌骨的生长方式为骨缝间质增生和骨表面的骨改建。

上颌骨的生长移动方向是向前向下的，但是，上颌骨表面的骨改建并不是在所有方向都是骨沉积（图2-3-17）。在上颌骨的后方，上颌结节后面向后方持续增生，使上颌的长度得到增加；与此同时，整个上颌向前移位。上颌骨的前方骨壁表面有骨质吸收（图2-3-18），这是人类特有的生长方式，而不像其他灵长类和非灵长类动物上颌骨前壁表面为

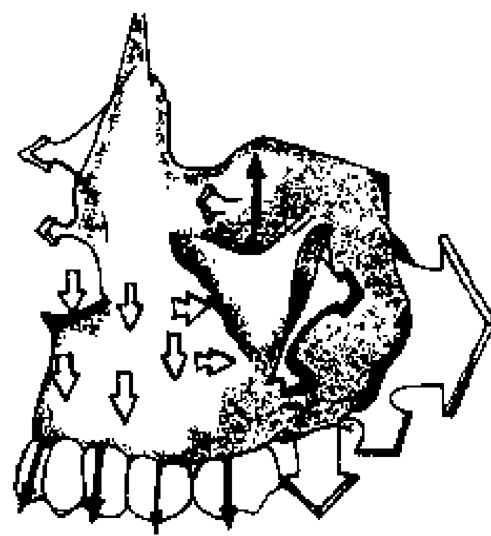


图2-3-17 上颌骨表面的生长改建方向

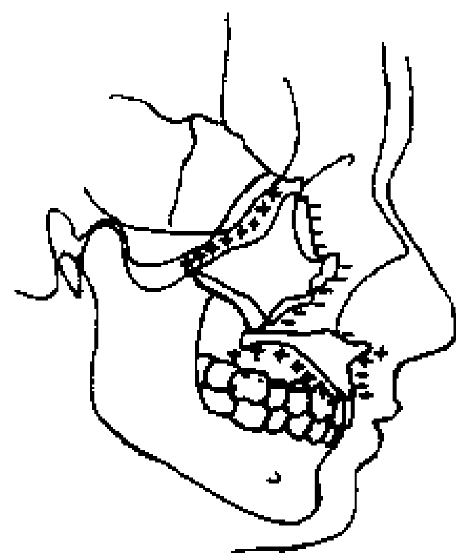


图2-3-18 上颌骨的前面骨吸收（－）后面骨沉积（＋）

骨质增生的“向前凸”生长方式。上颌骨后方增生、上颌长度增加使上颌前移的程度大于上颌骨前方骨壁表面骨吸收改建的程度，综合起来使上颌保持了向前向下的生长方向。

在出生后面部的生长发育中已述及，上颌骨的四条骨缝额颌缝、颧颌缝、颞颧缝、翼颌缝的骨缝间质增生，可以使上颌骨的长度和高度得到增加。上颌骨牙槽突是一个重要并且活跃的生长区，当乳牙列、恒牙列萌出及替换时，牙齿的生长促进牙槽突的生长。牙槽突的生长方向是向下的，牙槽突的生长对上颌骨高度的增长、腭盖高度的形成都有重要的作用。同时，牙槽突通过颊侧面的新骨增生、舌侧骨吸收以及腭中缝新骨沉积，使上颌骨宽度增长。

婴儿时期腭盖平坦，在生长过程中，腭盖的鼻腔侧骨质吸收，腭盖口腔侧新骨增生，从而使腭部逐渐下降。由于上颌骨牙槽突向下生长的速度大于腭盖下降的程度，加上舌肌的作用，便形成了腭穹隆。其高度逐渐增高，从婴儿到成年时约增高10mm。腭盖宽度的增长也是通过上牙槽突颊侧新骨形成舌侧骨吸收、腭中缝新骨沉积来实现的。4岁时腭盖宽度的生长已达其成熟期总宽度的4/6～5/6；尖牙间的腭盖宽度在6～8岁时迅速增生，在12岁左右接近完成；双侧磨牙间的宽度大约在10～12岁接近完成。腭盖长度通过腭骨后缘新骨增生、腭颌缝新骨沉积、上牙槽窝唇侧新骨增生舌侧骨吸收三种方式增长。腭中缝对鼻上颌复合体宽度的增长起一定的作用。腭中缝何时骨性闭合，对快速扩弓（RME）有重要的临床意义。对腭中缝的融合时间有不同的看法：Scott认为，腭中缝的生长在出生后1年即停止；Latham认为，腭中缝的生长持续到出生后3岁；Melsen（1975）认为，腭中缝的水平向生长持续到16（女）～18（男）岁，此后骨缝处于相对静止状态，25岁时基本融合。Melsen将腭中缝的生长分为三期：婴儿期，腭中缝的垂直冠状切面观呈Y形，犁骨位于两侧上颌骨腭突的V形沟中；青春前期，腭中缝呈波浪形弯曲；成年期，腭中缝呈交错连锁小岛状（图2-3-19）。他强调腭中缝的这种特征是人类特有的。Melsen还认为，青春前期是最宜快速扩弓的时期，如果在成年期进行机械力扩弓，则将引起骨折或骨破坏。

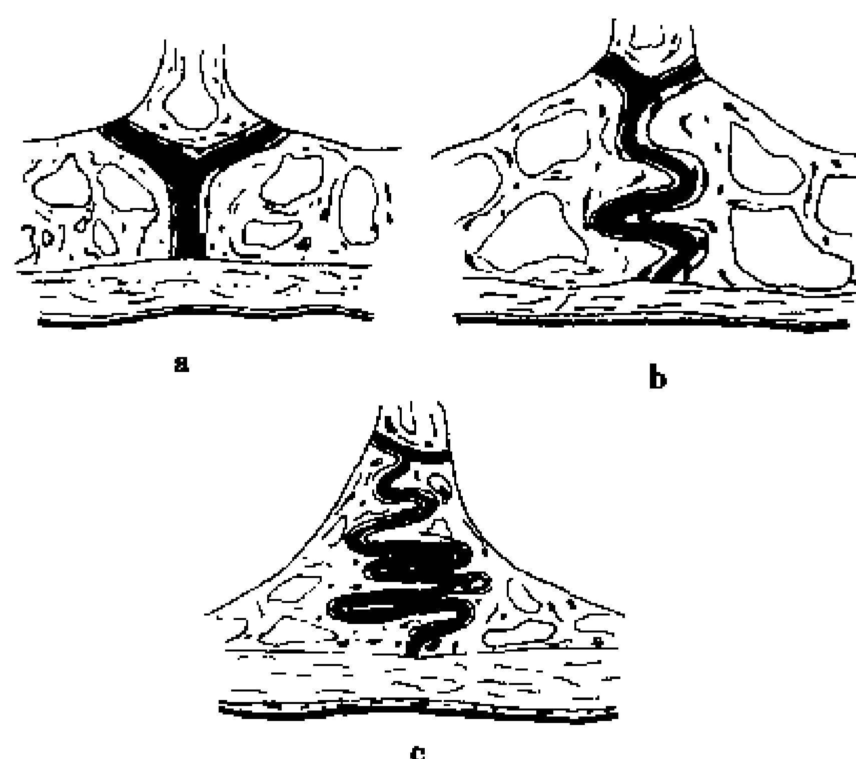


图2-3-19 腭中缝生长的三个时期
a. 婴儿期 b. 青春前期 c. 成年期

鼻上颌复合体的生长完成顺序依次为宽→长→高，上颌骨发育于18岁左右基本完成。

鼻上颌复合体常见的发育畸形为唇腭裂，较少见的有鼻上颌骨发育不良又称Binder综合征等。

如前所述，上颌窦的发育增大对上颌骨长、宽、高度的生长均有促进作用，上颌窦在18岁发育完全。

从新生儿到成年，上颌骨长度增长了约2.56倍，宽度增长约1.6倍。

上颌骨在生长过程中，亦发生颌骨的旋转。由于上颌与颅底相连，旋转不如下颌明显。在正常生长过程中。上颌有少许向前旋转，但更多的是向后旋转。

二、出生后下颌骨的生长发育

出生时下颌骨的特点为下颌支短、下颌体长、下颌角钝，下颌由髁突至中线处约成一直线；双侧下颌骨在中线处为纤维软骨联合。

下颌骨的生长方式为髁突及正中联合处的软骨内成骨和下颌骨表面的骨改建。

下颌骨的生长方向是向后，向上的，但下颌骨的移位方向是向前向下的（图2-3-20），在生长过程中，下颌骨的长大不是均匀的向四周扩张（图2-3-21），而是在不同的方向有的吸收，有的增生，有的增生多，有的增生少，使下颌骨的形态，下颌角的大小、下颌支与下颌体长度的比例等会发生协调的变化。



图 2-3-20 下颌的生长、移位方向



图 2-3-21 下颌骨的生长改建示意图

下颌正中联合处的纤维软骨联合增生骨化使下颌长度增加，但出生后 1 岁半时，该纤维软骨完全骨化闭合，使两侧下颌骨融为一体。因此，下颌骨前部的宽度不再增长。

下颌髁突的软骨通过软骨内成骨的机制，使下颌支的高度得到生长，下颌髁突的软骨增生可持续到 20～25 岁。下颌髁突软骨的生长方向据 Bjork 和 Skieller 的研究发现，在正常情况下，多数人主要为垂直向伴有少量向前，髁突向前上方生长的人较少，向后生长的更为少见。

下颌体长度的增加主要靠下颌支后缘新骨沉积、前缘骨质吸收，一度是下颌支的部位经逐渐改建而成为下颌体部，此外下颌体前部外侧新骨增生、内侧骨质吸收也可增加下颌体的长度。在下颌改建的过程中，下颌角的生长变化为：出生时，下颌支短，牙槽突发育不足，因此，下颌支和下颌体几乎成直线，下颌角钝。随着鼻咽、上颌复合体的生长发育，下颌支逐渐变得更为平直，且其下后缘骨沉积多于上部，而前下缘骨吸收也多于上部，使下颌支呈“旋转”性生长（图 2-3-22A）。髁突的生长方向也变得更为直立。下颌支的垂直性生长必须大于水平向增宽。如图 2-3-22B 所示，当咽腔由水平向 a 增宽至 a′时，下颌支虽相应地由 b 增大至 b′，但仍需要下颌支垂直生长，使角 c 减少为 c′。因此，为了配合鼻上颌复合体的生长，下颌角（gonial angle）必须在生长中逐渐减小。随着年龄增加，牙齿脱落，咀嚼功能减退，下颌角又会变钝。一生中，下颌角的变化一般为：新生儿140°～150°；乳牙殆130°～140°；恒牙殆完成时为120°～125°；20 岁后为 125°左右；老年时下颌角又增大至 140°左右。

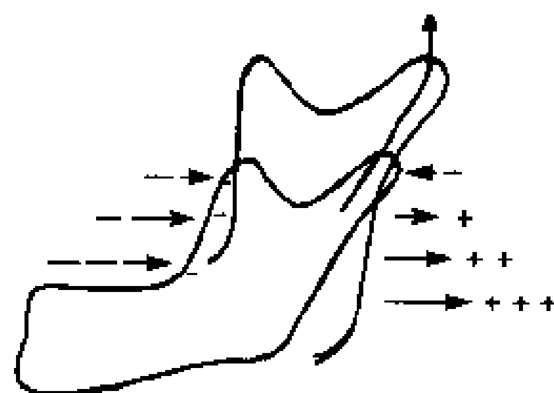


图 2-3-22A 下颌支生长改建，使髁突生长方向变直立
（－）吸收 （＋）增生

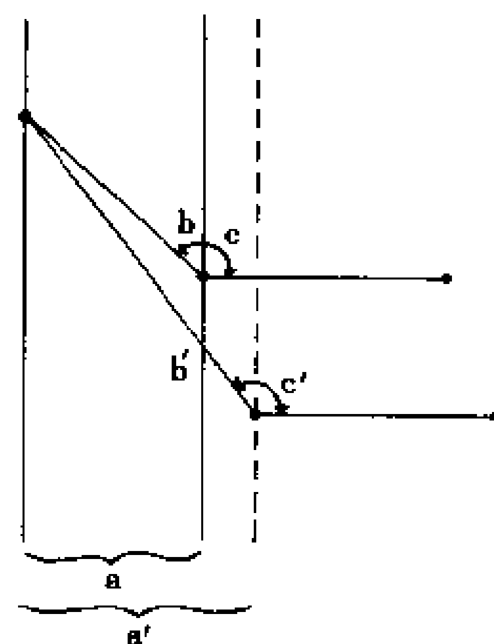


图 2-3-22B 下颌支垂直性生长大于水平性生长

下颌角的生长除有年龄差别外，还因人种、性别及下颌骨本身形态不同而有差异。一般，欧洲人的下颌角比亚洲人小；男性比女性小。下颌角的大小也是骨性错殆的重要特征之一，如骨性开殆患者下颌角较正常殆者大；骨性Ⅱ类 2 分类的深覆殆患

者，其下颌角较正常殆者小。

在下颌的生长过程中，下颌宽度的增加，由于1岁以后，下颌正中联合融合，其宽度增长主要靠下颌支颊舌面的改建活动，使下颌支向后向外生长。下颌支并不是在前后方向上作直线状的生长，而是呈V形扩大（图2-3-23）。V形扩大是为了配合鼻咽腔扩大的生理需要。扩大的机制为下颌支舌侧面的骨质吸收，颊侧面骨质增生，这样在下颌向后生长改建移位的过程中，下颌体得以扩大。这是下颌形态生长的特征之一。

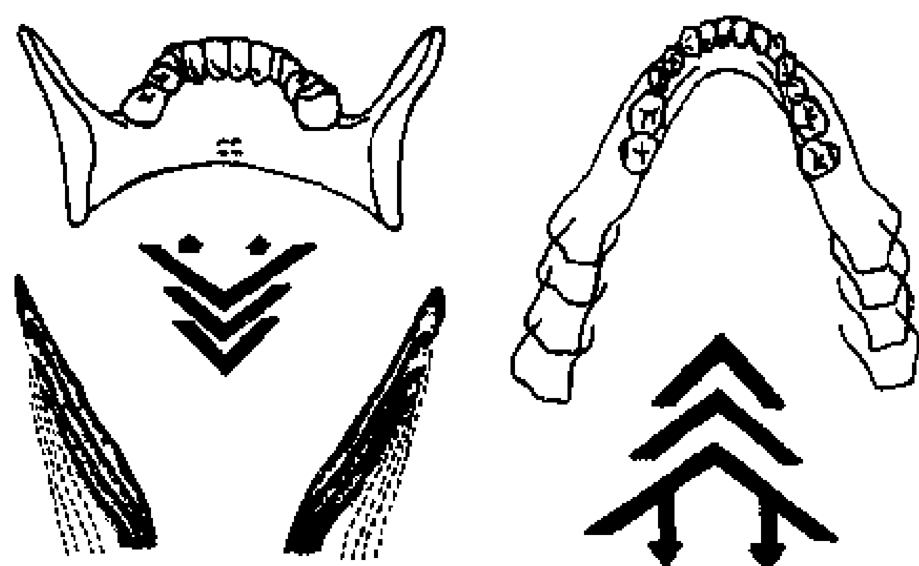


图2-3-23　下颌支生长呈V形扩大

随着髁突软骨内成骨的生长，髁突的内部骨质增生、外侧骨质吸收，通过这种方式，髁突在本身生长而持续移动的过程中，较宽的髁突改建为较窄的颈。髁突的生长对下颌骨高度的增长起着重要作用。下颌支上缘和下颌下缘新骨增生、下颌体上面牙槽骨增生，也使下颌的高度得以增加。随着下颌支和下颌体的生长，下颌支与下颌体长之比从新生儿为35:100变为成年时的65:100。

在下颌骨牙槽突的前牙区，下切牙萌出后向舌侧倾斜，使下切牙位于上切牙之后较直立的位置，上、下切牙建立殆关系，此时牙槽突唇侧骨皮质吸收、舌侧增生，而唇侧基骨下方持续向前生长，颏部逐渐形成增大（图2-3-24）。颏是人类独有的特征，但颏部突度因人种不同而有差异。一般白种人颏部较黄种人和黑种人前突；男性较女性前突；在同一种族中也有个体差异。在生长发育过程中，新生儿颏部形态不明显，乳牙萌出后，颏逐渐形成，一般女性在16岁左右，男性在20岁左右基本完成颏的生长。

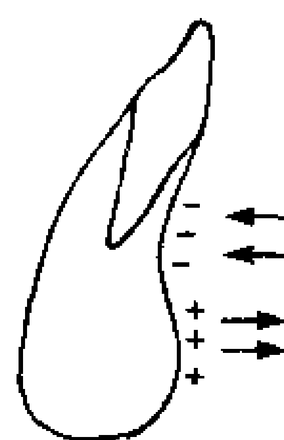


图2-3-24　颏的生长发育
（+）增生　（-）吸收

下颌骨的生长旋转：颌骨生长过程中，要发生旋转，尤以下颌骨的生长旋转最为明显，是正常面部生长的特征。旋转是一个物体对另一物体运动而发生的角度变化，1963年Björk和合作者使用金属种植体及X线头测量术，通过重叠于SN平面的方法，研究颌骨的生长发育后发现，下颌的生长旋转一般有向前和向后两种方式（图2-3-25），因此提出了下颌生长旋转的概念。下颌向前旋转有两种类型，①旋转中心在下切牙切缘，下颌骨向前下旋转，后面高过大；②旋转中心在下颌体双尖牙区；下颌前份向前上旋转，后面向下旋转。下颌向后旋转，旋转中心在有殆接触的磨牙区，导致颏部下后移，下牙槽相对前突，后面高不足。

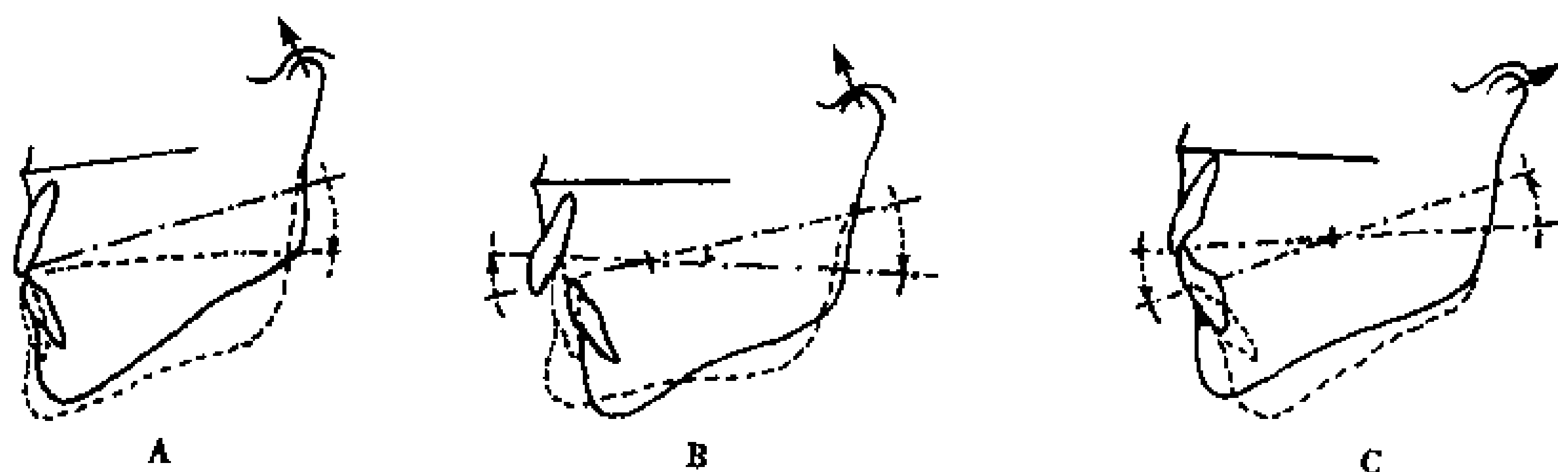


图2-3-25　下颌骨的前后旋转
A、B　向前旋转（旋转中心在前牙和双尖牙）　C. 向后旋转（旋转中心在磨牙区）

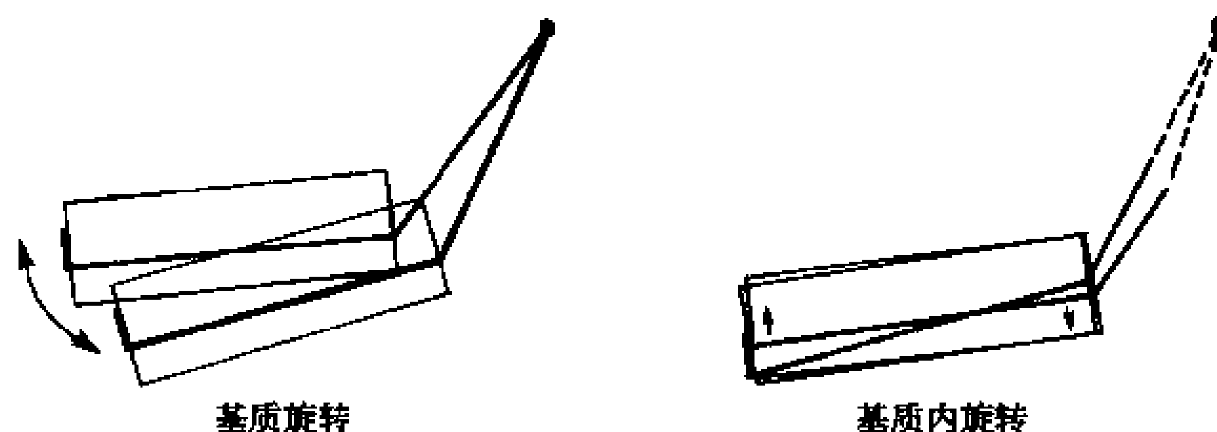


图 2-3-26 下颌骨的内旋转

为了更好地描述旋转的状况和量，1983 年 Björk 和 Skieller 将旋转分为①外旋转（external rotation)：即下颌骨表面骨皮质改建变化发生的旋转；②内旋转（internal rotation)：通常将围绕下颌中心轴（下颌骨牙槽神经周围骨质）的旋转称为内旋转。1983 年 Björk 将内旋转又称为总旋转(total rotation)。内旋转又可分为绕髁头像钟摆一样的向前和向后的基质旋转（matrix rotation)。和旋转中心在下颌体内的基质内旋转（intramatrix rotation)（图 2-3-26)。按常规，下颌向前旋转以负值为代表，向后旋转以正值为代表。

内旋转的个体间差异很大，范围为 10°～15°。面部垂直向发育与旋转密切相关。面部垂直向比例正常的个体，从 4 岁至成年，平均有 15°的向上前方的内旋转，其中 25%为基质旋转，75%为基质内旋转。当下颌向前上方旋转 15°时，外部观察下颌平面角仅减少 2°～4°。这是由于表面改建（外旋转）补偿的结果，即下颌下缘的后部吸收，而前部分无明显改变或仅有少量骨沉积（图 2-3-27)。因此，从儿童到成年，平均有 15°内旋转，11°～12°外旋转，结果下颌平面角仅减少 3°～4°。

下颌旋转生长的原因尚未完全清楚。一些研究表明，下颌旋转生长与髁突的生长量和方向有明显关系，Björk 和 Skieller 发现多数人髁突生长方向主要是垂直向，并伴有少量向前生长，髁突向前上方向生长的人较少，向后生长者更为少见。若髁突生长不足，会使下颌向后旋转，反之，下颌则向前旋转。此外，颈椎长度、颅颈韧带和肌肉的张力、头的姿势、唇舌肌的活动等都对下颌旋转生长有一定的影响。

下颌旋转生长对调节上下颌关系起重要的作用。旋转失调，会使颌骨的生长方向发生改变，临床上表现为长面型或短面型。因此，识别旋转的类型，可以有针对地判断预后和制定出适宜的矫治方案。总之，在整个生长过程中颅面复合体的各个部分都是均衡地、对应而相互协调地在一立体空间内同步生长，最终达到颅面固有的功能形态（图 2-3-28)。

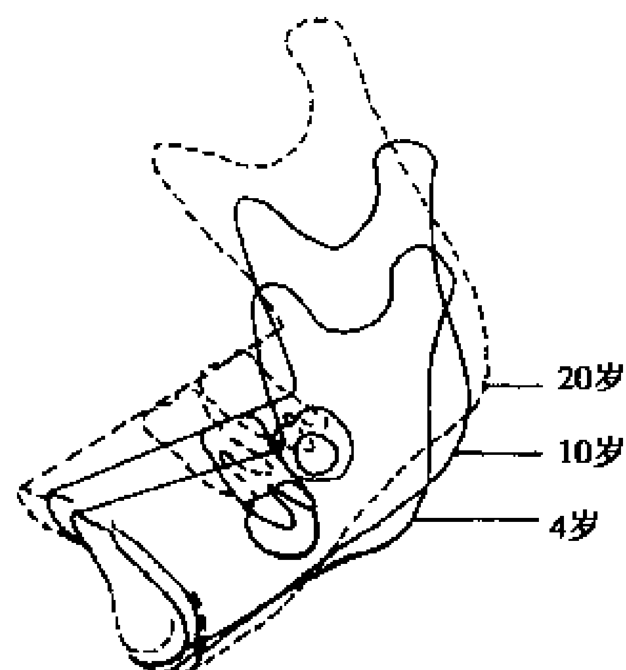


图 2-3-27 同一个体 4 岁、10 岁和 20 岁时，下颌的内、外旋转补偿

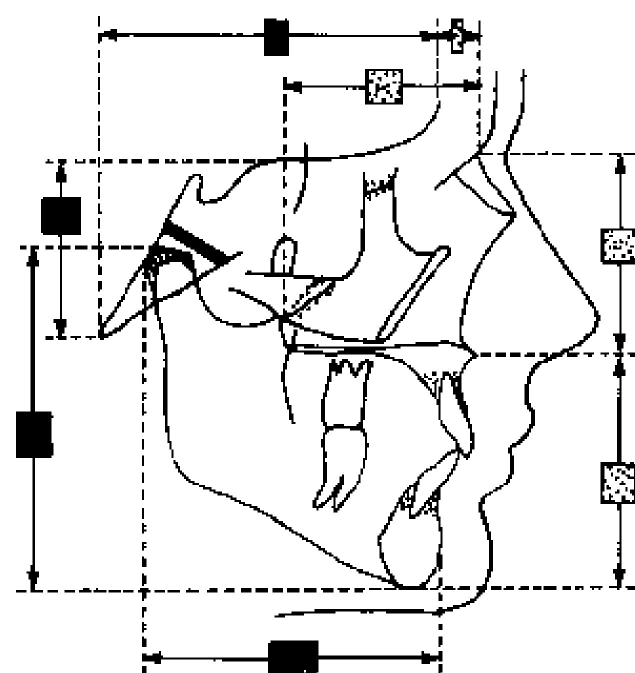


图 2-3-28 一位 8 岁儿童正常的面部矢状和垂直向生长的协调状况。蝶枕缝、髁突、上颌各缝和齿槽突在生长中所起的作用
■—蝶枕缝 ▥—髁突 ▨—上颌各缝和齿槽突

三、出生后颞下颌关节的生长发育

出生时颞下颌关节的特点为颞骨下颌关节凹平坦，由于下颌支短，髁突位置与下牙槽骨上缘在同一平面上。关节盘位于髁突与关节凹之间与两个关节面紧密贴合。

髁突表面由致密结缔组织形成的关节层（articular layer）覆盖，在其下方为生长软骨。生长软骨由表浅向深层分为4层：增殖层（zone of proliferation）、成熟层（layer of maturation）、肥大层（zone of hypertrophy）和软骨骨化层（zone of endochondral ossification）。其中增殖层又叫前成软骨细胞层（prechondroblastic zone）和软骨增殖层（chondroprogenitor zone），成熟层又叫软骨细胞层（chondronblastic zone）。出生时髁突表面的关节层明显，整个关节层和软骨层都富于血管化。颞下颌关节的颞骨部分其组织学结构与髁突相似，但组织层不如髁突明显。（组织胚胎学的发生详见本篇第二章）

从出生至混合牙列晚期，颞下颌关节的生长发育使其形态发生明显的变化。而形态的变化与咀嚼功能的刺激有密切的关系。

出生后一年内，由于软骨肥大层的变薄，整个髁突生长软骨层的厚度变薄。但是，以后一直到青春期，生长软骨的厚度基本保持不变。大约6～7岁时髁突的关节层变厚。髁突骨小梁朝髁突生长方向向后上方排列。出生后髁突软骨的血管进行性减少，到3岁时血管不再存在。

出生后关节各组成部分快速生长，8个月时颞骨表面以关节结节和凹后区的增大为特征，随着乳牙的萌出、咀嚼功能的建立，关节窝顶部骨吸收、前后部分骨沉积，关节窝逐渐加深，到2岁半时关节窝深约为4～5mm，6～7岁时约为5～6mm。在出生后的最初几年，关节盘保持高度的血管化并有丰富的成纤维细胞，以后关节盘中央部分血管消失，细胞缺乏，胶原纤维呈前后向排列和内外侧向彼此垂直状排列。

至10岁时，由生长发育产生的颞下颌关节形态变化已基本完成。以后的生长逐渐变慢，特别是青春生长高峰期后生长变慢更为明显。10岁以后生长软骨层厚度进一步减少，尤其是13～15岁后更加显著，但生长软骨仍然存在，增殖层至少存在到18岁以后。

随着髁突的生长使下颌支高度增加，髁突位置也逐渐升高，关节盘形态随关节凹加深而变为双凹形。至成年时，关节凹凹陷明显，关节结节突出，关节盘呈典型的双凹形。30岁以后颞下颌关节的软骨基本被骨完全取代，成人期的颞下颌关节组织形态保持相对恒定。成年后虽然髁突的主动生长停止，但关节要承受负荷，作为对局部生物力学环境变化的反应，髁突进行性或退行性的骨改建终生维持。

（陈丹鹏　赵美英）

第五节　出生后𬌗的生长发育

𬌗的生长和发育是一个连续变化的过程。这一过程从第一个乳牙萌出时开始，到第三恒磨牙萌出后完成。

一、乳牙列期𬌗的发育

乳牙列期𬌗的发育是从出生后6个月左右乳牙萌出开始，约在2岁半时乳牙𬌗建𬌗完成，并持续到6岁左右第一恒磨牙开始萌出前。在此期间包括两个阶段：即从乳牙萌出开始到3岁左右第二乳磨牙牙根完全形成，为乳牙列形成期；从3岁到6岁恒牙开始萌出前的这一段时期为乳牙𬌗稳定期。

（一）乳牙萌出的顺序

乳牙萌出具有一定的先后顺序，一般按下颌乳中切牙，上颌乳中切牙，上颌乳侧切牙，下颌乳侧切牙，第一乳磨牙，乳尖牙和第二乳磨牙。通常下颌牙齿先于上颌同名牙萌出。牙齿在萌出过程中，受多种因素影响，这一萌出顺序也有变异。但是，由于从乳牙列萌出到替牙开始还有较长的一段时间，所以乳牙的萌出异常一般不会造成不良影响。

影响乳牙正常萌出的因素很多，包括：牙胚的发育情况，牙根及牙槽骨的生长，口周肌肉的作用，牙周膜的生长和推动以及全身内分泌因素的影响。

（二）乳牙列期的特点

在乳牙列期存在以下特点：

1. 乳牙列中存在着生理间隙 乳牙列中的生理间隙包括灵长间隙（primate space）和发育间隙（图 2-3-29）。前者是位于上颌乳侧切牙与乳尖牙间，下颌乳尖牙与第一乳磨牙间的间隙。由于灵长类动物普遍存在这一间隙而得名。后者是在乳牙列的发育过程中逐渐出现的散在间隙。

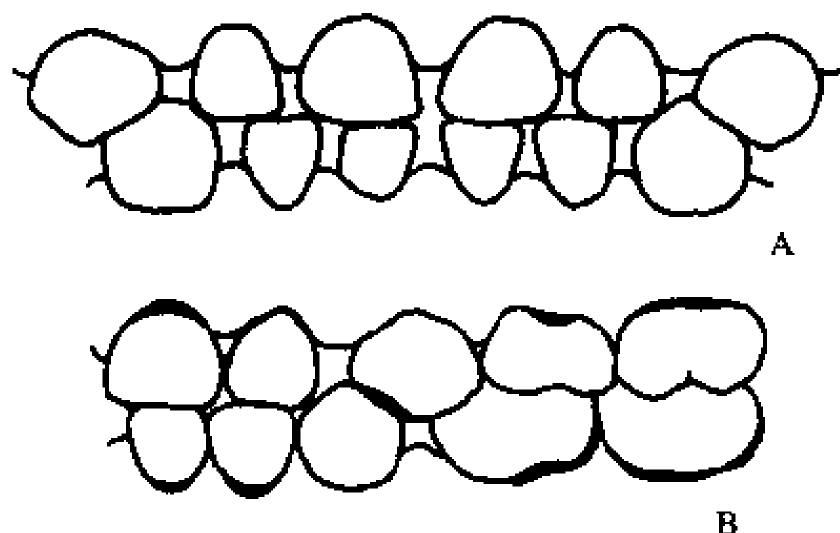


图 2-3-29 发育间隙（A）灵长类间隙（B）示意图

乳牙列中的间隙问题最早由 Delabarre 于 1918 年首先提出，并逐渐被人们所认识并接受。50 年代，Baume 等总结出，在乳牙萌出时没有生理性间隙。但国内周秀坤、段玉贵等也发现，在乳牙殆时期，牙弓中间隙量有随年龄增加而增大的趋势。乳牙列可能有间隙型（即牙列中有间隙）和闭合型（牙列中无间隙）牙列之分。大多数儿童的乳牙列中都存在间隙，而上下颌也有明显差别。

乳牙列的生理性间隙直接影响到恒前牙的萌出和排列，并且关系到磨牙关系的调整。

2. 前牙殆关系 乳牙牙轴直立，上、下切牙间夹角约为 150°，比恒牙间夹角更直（图 2-3-30）。

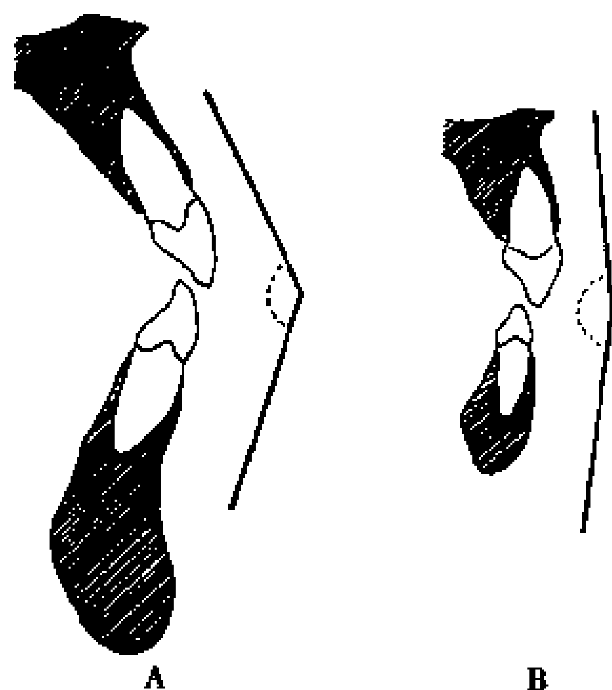


图 2-3-30 乳恒牙上下切牙间夹角比较
A. 恒牙 B. 乳牙

乳前牙有轻度的深覆殆，覆殆的平均量为下切牙牙冠高度的 37%～41%。前牙的覆殆、覆盖相对稳定，在各年龄组中变化不大。

3. 终末平面（terminal plane） 乳牙列后牙关系可用上、下颌第二乳磨牙远中面的关系，即终末平面来确定。乳牙列终末平面可分为三类：齐平终末平面(flush terminal plane)、近中阶梯(mesial step)和远中阶梯(distal step)(图 2-3-31)。

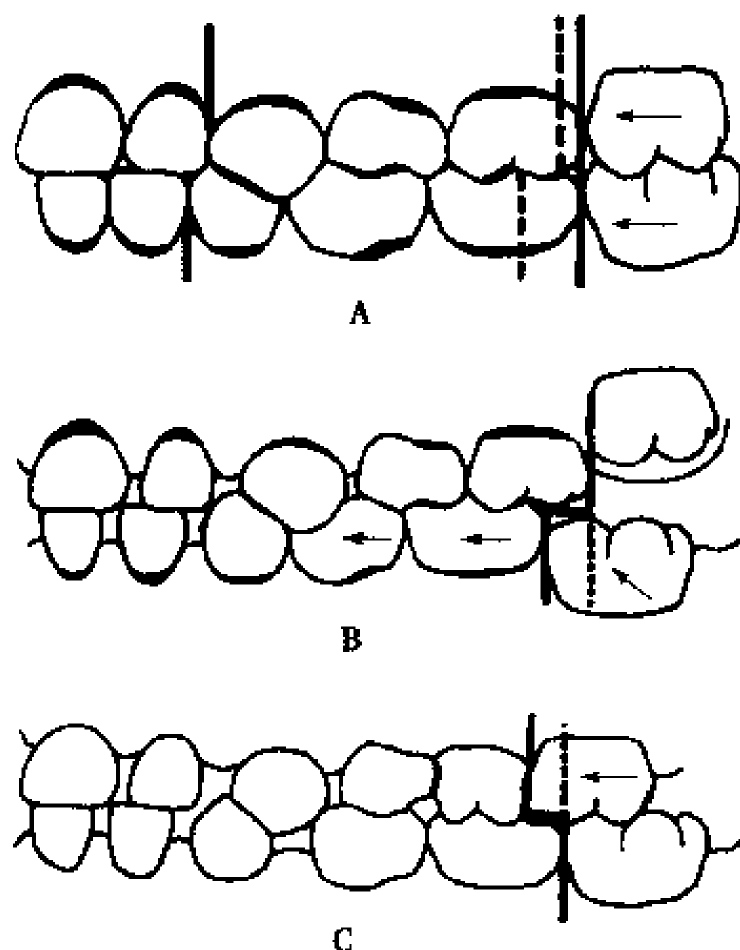


图 2-3-31 乳牙列终末平面分类
A. 齐平终末平面 B. 近中阶梯 C. 远中阶梯

齐平终末平面，即上、下颌第二乳磨牙的远中面在同一冠状平面上，是最常见的乳磨牙关系，约占总数的 66.76%。其在替牙过程中可受多种因素的影响，引导恒磨牙建立正常的Ⅰ类关系或异常的Ⅱ类关系，并可能减小上颌或下颌牙列的长度，应对其密切观察。Bishara 等研究发现，乳磨牙为齐平终末平面的个体中，恒磨牙萌出时为尖对尖的不稳定关系，易受外界因素影响。其中，56%调整为Ⅰ类关系，44%调整为Ⅱ类关系。殆调整主要靠三种方法：①下颌乳恒牙替换后的剩余间隙(leeway space)大于上颌，使下颌第一恒磨牙向前移动量大于上颌第一磨牙；②上、下颌骨的差异性生长，使下颌前方生长量大于上颌，下颌的向前生长速度快于上颌；③可利用下颌尖牙远中的灵长间隙。以上三种因素常可使第一恒磨牙的轻度远中殆关系调整为中性殆关系。

近中阶梯是指上颌第二乳磨牙远中面较下颌第二乳磨牙的远中面位置相对的靠后，是一种理想的关

系，其常常直接引导第一恒磨牙建立较好的I类尖窝关系；远中阶梯是指上颌第二乳磨牙远中面较下颌第二乳磨牙的远中面位置相对的靠前。这种情况下，𬌗调整比较困难，如果再加上一些局部因素如乳上磨牙龋坏，吮咬下唇等习惯，使下颌向前调整不够，上第一磨牙前移则形成完全的第一恒磨牙远中𬌗关系。

为了诱导建立正常的𬌗关系在混合牙期转变为恒牙𬌗时使磨牙呈中性𬌗关系，在乳牙列期保持乳牙列完整、健康是十分重要的，如有乳牙因龋坏或外伤造成缺损或早失，应及时治疗，注意恢复牙冠宽度，保持牙弓长度，以免第一恒磨牙萌出后向前移动，而使后继恒牙萌出时位置不足，磨牙关系异常。

4．乳牙列牙弓大小　1890 年 Zsigmundy 首先对乳牙列牙弓的大小进行了测量，此后，许多学者对此进行了大量研究。

乳牙列期颌骨和牙弓的变化包括两个阶段：在出生到两岁，即乳牙完全萌出以前，上、下颌骨及牙弓前后牙弓长度和宽度均明显增加，这与舌和腭弓的发育有关；乳牙萌出完全后，前段牙弓长度因乳牙萌出而基本确定，牙弓宽度基本不变。乳牙列后期牙弓长度有轻度减小，主要是由于第一恒磨牙萌出前乳磨牙间间隙和第一乳磨牙和乳尖牙间间隙部分或全部关闭造成。

二、混合牙列期𬌗的发育

混合牙列期指在 6 岁左右从第一恒磨牙萌出开始，乳牙逐渐脱落，恒牙相继萌出，约在 12 岁左右乳牙完全脱落而为恒牙所替换，混合牙列期结束。

混合牙列期间，乳牙松动脱落，恒牙萌出，牙列及𬌗变化也很大，而乳牙的形态、数目、乳牙列的完整性，恒牙萌出替换的时间、顺序和部位都会影响牙弓的长度，颌骨的生长以及恒牙萌出后位置是否正常。因此，掌握和了解混合牙列期牙、牙列及𬌗的特征，正确处理替牙过程中出现的各种现象和问题，具有十分重要的意义。

（一）恒牙的形成

Nolla 根据牙齿的钙化程度，将牙齿形成和成熟分为 10 个阶段（图 2-3-32）。由于恒牙的钙化是其萌出的先决条件，Moorrees 等又据此进一步研究，得出恒牙形成的时间差异表。因此，通过各阶段的钙化程度可预测牙齿的萌出时间。

（二）恒牙的萌出

牙齿的萌出是指牙齿从牙滤泡发育，钙化，穿破口腔达到咬合接触的全过程。其中，牙齿破龈而出，暴露于口腔的现象称为出龈。牙齿萌出过程中，以下几个过程同时进行：

（1）恒牙牙根增长；

（2）乳牙牙根吸收；

（3）牙槽骨高度增加；

（4）恒牙穿过骨质，从牙槽骨向𬌗方移动。

调节和影响恒牙萌出的因素很多。恒牙的萌出主要由遗传决定，不同民族，其萌出时间和顺序不同。全身内分泌水平、系统性疾病和营养水平也可影响牙齿的发育和萌出。另外，局部因素，如乳牙根尖感染、牙髓炎和牙髓切断术可加速后继恒牙的萌出；在恒牙牙冠形成完成，开始萌出移动前（Nolla 分期第六期）拔除乳牙，可造成恒牙迟萌；在恒牙牙冠形成完成，开始萌出移动后拔除乳牙，可造成恒牙早萌。

（三）恒牙萌出的时间和顺序

恒牙萌出的时间变异很大，但无绝对意义，因此不能简单地根据牙齿萌出的时间来判断其萌出是否正常，而要根据牙齿萌出的顺序和位置来确定（表 2-3-1）。

表 2-3-1　恒牙萌出平均年龄　　单位：岁

		男性	女性			男性	女性
上颌	中切牙	6.5～8	6～9	下颌	中切牙	6～7.5	5～8.5
	侧切牙	7.5～10	7～10		侧切牙	6.5～8.5	5.5～9
	尖　牙	10～13	9.5～12		尖　牙	9.5～12	8.5～11.5
	第一双尖牙	9～12	9～12		第一双尖牙	9.5～12.5	9～12
	第二双尖牙	10～13	9.5～12		第二双尖牙	10～13	9.5～13
	第一磨牙	6～7.5	5.5～7.5		第一磨牙	6～7	5～7
	第二磨牙	11.5～14	11～14		第二磨牙	11～13.5	10.5～13

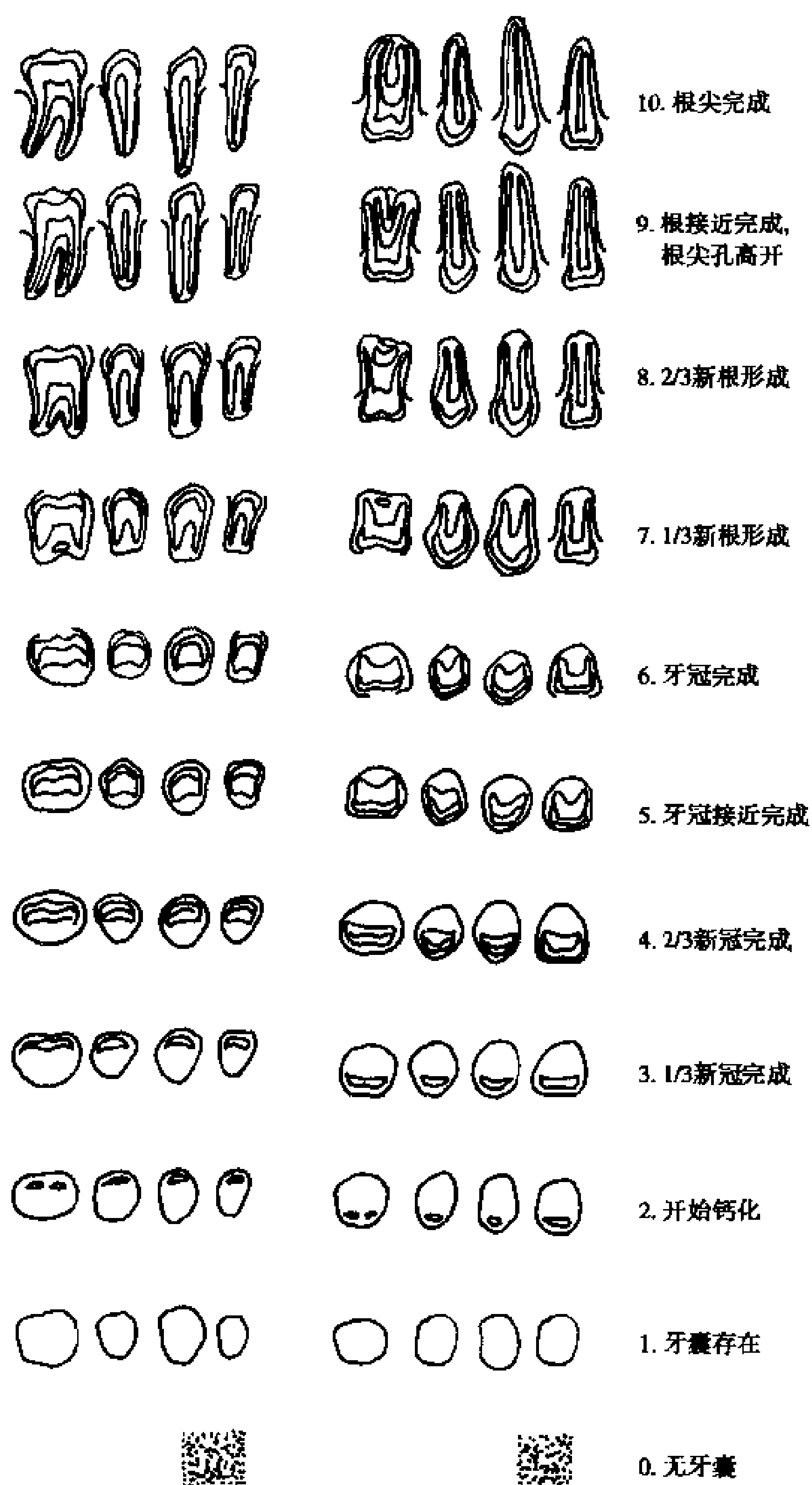


图 2-3-32 Nolla 牙形成和成熟分期

恒牙萌出顺序是指牙齿萌出的先后次序。由于恒牙胚发育，乳牙根吸收、乳牙早失等多种因素的影响，恒牙萌出的顺序变异很大。恒牙最常见的萌出顺序，上颌为 6-1-2-4-3-5-7 和 6-1-2-4-5-3-7，约有 50%以上个体以这两种顺序萌出。下颌为 6-1-2-3-4-5-7 和 6-1-2-4-3-5-7，约有 40%以上个体以这两种顺序萌出。以这些萌出顺序相互组合对牙齿萌出有利，可减少替牙过程中间隙丧失的概率。但是，即使这一萌出顺序也不能保证牙齿萌出成为正常殆。

（四）恒牙萌出的分期及其特点

虽然混合牙列期时间跨度大，但在中切牙和第一磨牙出龈与尖牙、前磨牙和第二磨牙的出龈间有一时间间隔。根据恒牙出龈和萌出的时间，可分为：前期出龈牙和后期出龈牙两类。12 个前期出龈牙包括第一磨牙和切牙，16 个后期出龈牙包括尖牙、前磨牙、第二磨牙。据此，混合牙列期一般可以分为以下 3 个时期。

1. 第一磨牙萌出期 第一恒磨牙萌出期，一般在6岁时下颌第一恒磨牙开始萌出。第一恒磨牙殆关系的建立决定了最终的咬合关系。

在有间隙的乳牙列和乳磨牙齐平终末平面关系的个体中，下颌第一恒磨牙萌出时，使乳磨牙向近中移动，关闭乳尖牙远中间隙，使齐平终末平面变为近中阶梯关系，减小了下颌牙列的牙弓长度，使得上颌恒磨牙萌出后呈Ⅰ类关系，这被称为“早期近中迁移”(early mesial drift)。

在无间隙的乳牙列和齐平终末平面的个体中，由于没有间隙可供关闭，因面上、下颌第一磨牙萌出后呈尖对尖的关系。在大约11岁时，下颌第二乳磨牙脱落，下颌第一恒磨牙近中移动，进入第二乳磨牙与第二前磨牙近远中径之差而形成的剩余间隙中，这又减小了牙弓长度，使齐平终末平而转换成近中阶梯，第一恒磨牙建立Ⅰ类关系，这称为磨牙的“后期近中迁移”(late mesial drift)。

2. 切牙替换期 是指上、下恒切牙萌出的阶段，通常下切牙早于上颌同名牙而萌出。

在这一阶段，常常出现混合牙列期的暂时性错殆，表现在：

(1) 上颌中切牙和侧切牙萌出后牙冠向两侧倾斜，中切牙之间出现间隙，此种情况系邻牙牙胚压迫牙根所致。随着牙齿的萌出，牙冠的倾斜与中切牙间的间隙常可自行调整。

(2) 切牙轻度拥挤：由切牙债务（incisior liability）造成。由于乳切牙较恒切牙小，二者间的差值，即为切牙债务（图2-3-33）。切牙债务在不同种族、地区和个体间存在差异。Black（1902）最先报道上颌4个恒切牙较四个乳切牙平均宽度大7.6mm，下颌4个恒切牙比4个乳切牙平均宽度大6.0mm。

由于切牙债务引起的拥挤，常常可通过以下几种方式调整：

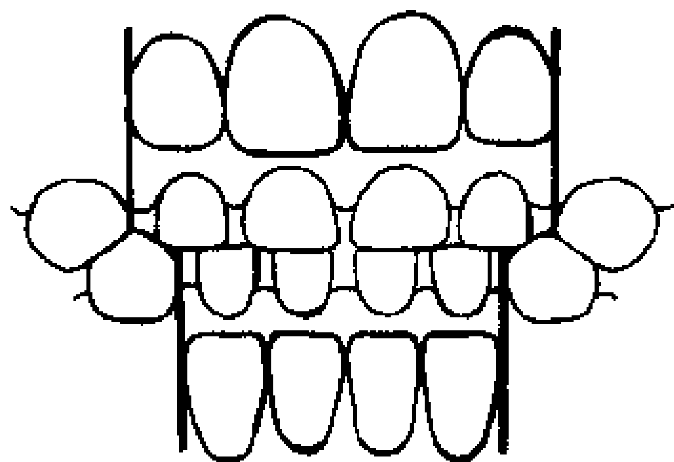


图2-3-33 切牙债务

1) 恒切牙萌出时向唇侧倾斜，使牙弓的弧形长度增大。恒切牙萌出于乳切牙略微唇侧的牙弓位置上，并且较为倾斜。Baume估计，恒切牙完全萌出后在上颌位于乳切牙前方2.2mm，下颌为1.3mm。但后期切牙竖直又会使牙弓长度减小；

2) 恒尖牙向颊向萌出，使尖牙间的宽度增大。在恒切牙萌出期间，上、下牙列的尖牙间宽度的发育显著增加。根据Moorrees的研究，男孩和女孩下颌牙列宽度的平均增量约为3mm，上颌约为4.5mm；

3) 利用乳牙列中存在的间隙进行调整在乳牙列中，上颌牙间间隙介于0～10mm之间，平均为4mm，下颌介于0～6mm之间，平均3mm；

4) 利用后牙替换时的剩余间隙和前磨牙萌出时向颊侧所得间隙。

(3) 前牙Ⅰ°～Ⅱ°深覆殆，多系后牙槽高度不足引起。随着上下颌骨的生长发育，后牙替换时牙槽高度的增长特别是第二恒磨牙萌出牙槽高度的增长，常常可以自行调整。

暂时性错殆是混合牙列期牙列替换，颌骨与牙槽骨生长发育过程中正常的生理现象，因此对这些暂时性错殆一般应进行定期的观察，不急于治疗，如果自行调整不佳，可以通过片切乳尖牙或在恒牙列期再酌情处理。

3. 后牙替换期 后牙的替换通常有一定顺序。上颌后牙最常见的萌出顺序为：第一前磨牙、第二前磨牙、尖牙。下颌后牙最常见的萌出顺序为：尖牙、第一前磨牙、第二前磨牙。根据研究，这种组合中形成较好的殆关系概率最高，并且这种有利的组合女孩多于男孩。

不利的萌出顺序可引起拥挤，面多种因素影响着后牙齿的萌出顺序，常见有：乳牙早脱，可使上、下颌的牙弓长度减小，影响正常磨牙关系的建立；乳牙滞留则造成上颌或下颌恒牙的拥挤。另外，第二磨牙萌出过早，可能使上颌尖牙和下颌第二前磨牙阻生。

后牙替换期还有另一个特点，就是存在剩余间隙（leeway space）(图2-3-34)。剩余间隙是指乳尖牙、第一乳磨牙，第二乳磨牙的总宽度，较恒尖牙，第一前磨牙，第二前磨牙的总宽度大，其差值

为剩余间隙，据 Nance 报告上颌的差值每侧平均为 0.9mm，双侧为 1.8mm，下颌每侧为 1.7mm，双侧为 3.4mm。华西医科大学张丽敏等的研究结果为：男性上颌双侧为 2.12mm，女性为 2.90mm，男性下颌双侧为 5.52mm、女性为 6.65mm。剩余间隙可以为切牙调整和第一恒磨牙调整呈中性𬌗提供可能。

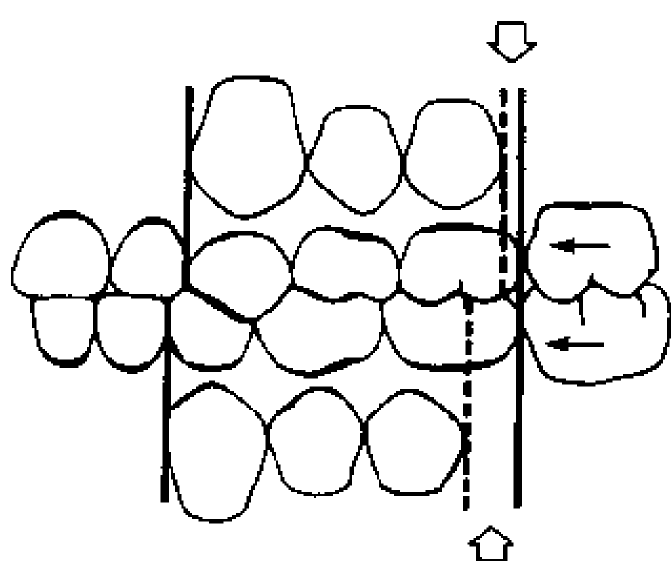


图 2-3-34 剩余间隙（△所指为上下颌剩余间隙）

三、恒牙列期𬌗的变化特点

恒牙列期，由于恒牙（除第三磨牙外）已经萌出完成，𬌗关系变化不大。这一阶段𬌗的发育存在以下特点：

1. 第三磨牙的发育和萌出　随人类进化和颌骨的发育的变化，第三磨牙常常先天缺失或阻生。通常第三磨牙在 14 岁时开始钙化，17～21 岁期间萌出。第三磨牙萌出是否造成下颌前牙拥挤尚有争议。

2. 牙弓长度缩短　恒牙列期间，多种因素均可造成牙弓长度缩短。这些因素包括：颌骨的生长，使切牙变直立、后牙的近中移动、牙齿的磨耗和第三磨牙的萌出等。

3. 𬌗磨耗　恒牙在功能运动过程中，随年龄增加而出现牙齿邻面磨耗，使牙弓长度减小。

四、出生后牙弓的变化

出生后牙弓的变化包括牙弓长度、宽度及牙弓周长的变化。不同时期，其变化各不相同。

牙弓长度的变化：牙弓长度在出生后到 2 岁乳牙完全萌出前，男女性均增加；在乳牙萌出完全后，牙弓长度基本不变或有轻度减小，主要是由于第一恒磨牙萌出前乳磨牙间间隙和第一乳磨牙和乳尖牙间间隙部分或全部关闭造成。混合牙列期，牙弓长度明显减小。在切牙萌出时唇向倾斜，使牙弓长度轻度增加，但前磨牙替换乳磨牙期间，牙弓长度减小 2～3mm。由于在混合牙列期，牙弓长度的减少大于切牙萌出时的增量，所以多数儿童牙弓长度均变短。

牙弓宽度的变化：牙弓宽度在出生后到 2 岁乳牙完全萌出前，男女性均增宽；而在乳牙稳定期，即 3～6 岁，牙弓宽度基本保持不变。而当切牙萌出时，尖牙间宽度增加 4～7.5mm，整个牙弓宽度又明显增宽达 3.0mm，上颌宽度的增加大于下颌，男性大于女性，这一变化可持续到恒牙列萌出完成。此后，牙弓宽度轻度减小，其中尖牙间距的减小大于磨牙间距的减小。

牙弓周长的变化：由于牙弓长度和宽度的变化，影响了牙弓周长。上、下牙弓周长的变化有所不同。在切牙萌出时，上颌牙弓周长男孩增加 1.5mm，女孩增加 0.5mm。混合牙列期男孩下颌牙弓周长减小约 3.5mm，女孩减小 4.5mm。在混合牙列期以后，从 12 岁到 26 岁的 10 年期间，男性牙弓长度减少 10%，女性减少 9%。罗颂椒等（1984）测得中国青少年正常𬌗牙𬌗发育的各项测量值可供临床参考。

第六节　颅颌面的代偿性生长

正常𬌗的颅面整体结构与功能是平衡的，但构成颅面各组成部分的解剖形态、结构和大小，并不完全协调一致。这种不协调现象往往需要各组成部分之间发生代偿生长，使颅面复合结构达到形态和功能平衡。在正常生长或病理情况下，代偿是机体的一种本能反应。代偿性生长也是颅面生长发育的一个重要特征。颅面生长发育超出了代偿范围，则形成错𬌗畸形。

颅颌面的代偿包括各部分生长量的代偿和生长方向的代偿两方面。

生长量的代偿是指颅颌面各部分通过骨骼、牙槽和牙齿的生长来互相进行补偿。如下颌后缩畸形可通过下颌升支在生长过程中代偿性地生长，增加了下颌支的宽度，使下颌及下牙弓向前移动，也可以与上颌建立正常𬌗关系，改善面部的突度和下颌后缩状态。当骨骼代偿性

生长不足时，为维持正常的咀嚼功能及牙弓关系，牙齿又常发生倾斜以代偿骨骼生长失调，即Björk和Solow提出的牙槽代偿机制。例如，骨性Ⅲ类错𬌗畸形者，其上前牙往往唇向倾斜，面下前牙舌向倾斜，以代偿上下颌骨的不协调，尽可能地使前牙建立正常覆𬌗或对刃𬌗。如果骨骼畸形严重，不能被牙齿倾斜完全代偿，则表现为典型的骨性反𬌗畸形。

生长方向的代偿是通过颌骨和牙列的生长旋转来进行。一般说来，颌骨和牙列的后下旋，可使面高增加，颏点位置后移，加重Ⅱ类面型，但可使Ⅲ类畸形得到代偿；反之，颌骨和牙列的前上旋，可使面高降低，颏点位置前移，如重Ⅲ类面型，面使Ⅱ类畸形得到代偿。

生长量代偿和生长方向代偿往往是同时存在的，难以截然分开。临床应综合考虑，联合应用，达到更好的矫治效果。

生长代偿除可使畸形表现减轻外，也会给我们对错𬌗畸形的诊断和治疗带来困难。如不少人的颅面结构中，往往同时存在有形成Ⅱ类或Ⅲ类面型的因素，即在局部虽有Ⅱ类或Ⅲ类面型的特征或趋势，但因相互代偿抵消或各结构部分的组合平衡仍呈现出正常或Ⅰ类𬌗型，使临床上常出现"𬌗型与面型"不一致的现象，如在正常𬌗中出现上颌偏突的Ⅱ类面型，或面中份偏凹的Ⅲ类面型等多种多样的临床表观。在正颌外科手术前，正畸治疗的原则之一是去除牙齿的代偿，使牙齿直立于牙槽中，便于手术后建立正常的𬌗关系。

第七节　面颌的生长预测

面颌生长知识是口腔医学中的重要理论基础之一，面颌生长的预测是其重要组成部分。准确地预测面颌的生长发育不仅有助于认识颅面生长的正常规律，面且有利于弄清颅面畸形发生发展的特点，对确定畸形矫治的时机、判断矫治的程度、选择有效的治疗方案和判断预后具有重要意义。

颅面生长发育是一个复杂的过程，它受遗传和环境多种因素影响。这为颅面生长预测提供了理论依据。面颌生长的遗传特性决定了其可预测性。这从面部生长型的研究中得到证实：①同一种族的个体具有相似的面部生长型；②同一家族的个体成员具有相似的生长型；③同一个体在不同年龄阶段，其面部生长型是一致的，具有一定的连续性。但是，颅面生长同时也受许多不确定的环境因素的影响。各种环境因素作用的时间、方式和部位不同，引起的变化也各异。所以，颅面生长预测的个体差异也很大。

生长预测的方法很多，但归纳起来不外乎从以下4个方面进行预测：①根据一般的生长发育规律及个体现状，推测颅面可能发生的生长方向和变化；②在一定的时间内追踪观察预计生长的方向和量；③从全身生长速度与颅面生长速度之间的关系进行预测；④检查患者亲属的颅面形态，预测可能承受的遗传程度。

由于生长预测是在活体身上进行，因面所有的预测方法都应是无害的或非创伤性的。最常见的是通过头影测量对正常生长发育的纵向资料进行研究，选用不同的指标，得出颅面生长发育的一般规律。

Björk利用X线头测量术提出了7项预测下颌生长方向的指标：①髁突前后向的倾斜度。向后倾斜，预示下颌向后旋转；若垂直，则下颌向前上旋转。②下牙槽神经管的曲度。曲度大，预示下颌前上旋转；反之，向后旋转。③下颌骨下缘的状态。下倾向前上旋转生长者，其下倾下缘前份骨皮质突度大；向后旋转生长者，下颌角处角前切迹明显。角前切迹的深浅可作为预测下颌生长潜力大小的指征，深者生长潜力小，浅者生长潜力大。④下颌联合部的倾斜度，即颏外形切线与SN平面的后下交角。交角大，预示下颌向上前旋转；交角小，预示下颌向后旋转生长；⑤上下切牙交角。交角大，预示下颌向前旋转；交角小，预示下颌向后旋转。⑤上下磨牙长轴间的交角。磨牙间交角增大，预示下颌向前旋转生长。⑦前下面高过大，预示下颌向后旋转生长；过小，预示下颌向前上旋转生长。

Ricketts等认为面轴（Pt-Cn连线）在颅面部的自然生长过程中更为稳定。在正常情况下，面部是沿面轴的方向向前下方生长。

颅面的生长预测还应考虑生长型，研究证实，不同生长型的生长率是不同的，如以下颌角(Go)的垂直增长和颏前点(Gn)的水平生长量，一般生长型，Go点垂直增长1mm，Gn点水平增长0.8mm；垂直生长型者为1:0.3；水平生长型者为1:1.7。若以

SN的长度增长量分析,则不同生长型其生长量也不相同,如水平生长型的9岁儿童,前颅底平均为68.8mm,垂直生长型者平均为63.8mm;在9~15岁之间,水平生长型者增长4.46mm,垂直生长型者为3.52mm。又如下牙槽座角(SNB),水平生长型9~15岁间,由77.2°增长到80.5°,而垂直生长型者,由74.3°增长到75.9°。

以上研究是从二维方向上对颅面结构的生长发育进行研究，不能反映面部宽度的改变。近年来，随着计算机技术的发展，国内外学者研究开发了三维头影测量技术，以及有限元张量分析，使预测方法更加多样化，研究结果更准确。

由于受生长发育的复杂性、个体发育的变异、种族地区差别以及判断方法的准确性等因素的影响，要精确地预测颅面生长发育的方向和生长量是困难的。因此，必须综合多方面的因素进行分析判断。

第八节 颅颌面生长与全身生长发育的关系

颅面生长发育与全身生长发育密切相关。为了更好地判断身体的生长发育状态，以生物龄、发育龄判断生长发育状态的指标。

多数学者认为，骨龄和性成熟龄是判断生长发育的较好指标，它们与年龄的相关系数为0.8，而牙龄与年龄的相关系数0.7，可以预测的概率只有50%。因此，在研究或判断生长发育时，不可只关注年龄，还需比较各发育龄。如一个年龄为12岁的女孩，可牙龄仅为9岁，骨龄为11岁，体重身高已达正常标准，表明该个体身体发育状况已接近青春期。若个体骨龄先于年龄，说明该个体的生长潜力较小；反之，骨龄后于年龄，则可能有较大的生长潜力。

在正常生长发育过程中，机体的增长速度，并非随年龄均衡等量的生长，而是在不同的发育阶段，增长的速度不同，有快速突增期和缓慢期。青春期指第二性征出现至性成熟及体格发育基本完成的一段时间。个体发育至青春期，身高体重有明显的突增，象征着个体开始进入成熟阶段。

颌面生长发育过程与全身的生长基本一致，同样有青春高峰期，与全身青春高峰期同时发生或稍晚。下颌支的快速生长与身高增长基本一致，而下颌体和上颌的高峰发生在身高增长之后约6个月。青春期除有个体差异外，性别差异也很明显，女孩青春期平均早于男孩2年左右，原因尚不清楚。青春期受遗传和环境的影响，国内资料表明，青春期开始的时间为女孩9～10岁，男孩12～13岁。临床上可从以下几方面进行青春期的预测；青春期的预测对确定矫正目标，最佳开始时机，矫治限度和预后有着重要的指导意义。一些骨性错𬌗畸形开始矫治时间，目前多认为青春期前或高峰期为最佳时间，可取得事半功倍的效果。

1. 身高和体重的生长情况　青春期身高和体重都有快速增长，可从每年1次的身高、体重测量记录中察知，但需连续测量记载。也可从家长口述中得到一些信息，如该儿童最近半年身高增长较快，食量和体重均增加，提示该儿童可能开始进入青春期。

2. 第二性征发育情况　基于性发育的不同程度，女孩青春期可分为三个阶段，第一阶段为乳房和阴毛发育初期，这时身高生长高峰开始；第二阶段出现于第一阶段后约1年，此时乳房发育明显，阴毛变黑且更广泛，腋毛开始出现，身高生长达高峰；第三阶段发生在第二阶段后约1～1.5年、月经初潮，此时身高生长高峰已过，臀部丰满趋向成年，乳房发育完成。故月经初潮表明生长高峰已过。Björk认为，月经初潮发生在青春生长高峰之后17个月左右，而绝不发生在快速期之前。因此，矫形治疗开始的最佳时间，对女孩来说应在青春期的第二阶段。确定男性的第二性征发育较女性困难，男性青春期开始较晚，且跨越时间较长，约5年，女性为3年半。男性青春期生长可分为四个阶段；第一阶段，男孩开始体重增加，变得丰满，这可能是睾丸中Leydig细胞产生雌性激素所致，此时阴囊体积开始变大，色素沉着。第二阶段，大约是第一阶段后1年，身高高峰开始，此时皮下脂肪相对减少，开始阴毛出现，阴茎也逐渐生长。第三阶段，发生在第二阶段后8～12个月，身高生长达高峰，此时腋毛出现，上唇开始出现胡须，肌肉生长达高峰，皮下脂肪继续减少，阴毛分布接近成年，阴囊和阴茎接近成人大小。第四阶段很难确定，在第三期后15～24个月，身高生长高峰处于尾声。因此，矫形治疗开始的最佳时期，对男孩来

说，应在青春期的第三阶段。

3. 手腕X线片检查 以手腕X线片上指骨骺钙化程度和某些骨的出现，作为判断全身发育及颅面发育状况的指标，虽存在争议，但目前国内外多数学者仍把手腕X线片作为判断生长突增的可靠方法。由于该方法简便、科学，判断客观、明确，便于掌握，宜于临床应用。国内应用Grave的判断指标研究得出，女孩9～10岁，男孩12～13岁基本进入生长加速阶段；女孩11～13岁，男孩14～15岁达生长高峰阶段；女孩14岁，男孩16岁以后则处于生长减速期。（表2-3-2）

表2-3-2 Grave的指标和判断标准

符 号	骨 化 情 况	判断标准
1. PiSi	豌豆骨出现	加
2. R=	桡骨骺宽与其干骺端等宽	速
3. MP_4=	第四指中节指骨的骺宽与干骺宽相等	阶
4. MPs=	第五指中节指骨的骺宽与干骺宽相等	段
5. S	拇指尺侧籽骨出现	高
6. Rcap	桡骨的骺端呈帽状	峰
7. PP_3cap	第三指近节指骨的骺端呈帽状	阶
8. PP_4cap	第四指近节指骨的骺端呈帽状	段
9. PP_2u	第一指近节指骨骺端完全愈合	减速阶段
10. PP_3u	第三指近节指骨骺端完全愈合	
11. PP_4u	第四指近节指骨骺端完全愈合	

Hagg将手腕X线片的中指中间指骨的骨骺钙化程度分为六个阶段（图2-3-35），以此作为判断指标。E阶段：骨骺宽度只有指骨宽度的一半，中间部分稍厚；F阶段：骨骺开始变宽与指骨宽相等；FG阶段：除骺宽与指骨宽相等外，其骺的中央部分向着远中明显的形成一分界线；G阶段：骺开始变厚，形成帽状，盖着指骨骺端；H阶段：骺与骨骺端开始融合；Ⅰ阶段：骺与骨骺端完全融合。他认为，FG阶段是功能矫形开始的最适期，尤以下颌后缩的Ⅱ类畸形，此时可获得下颌最大的矢状生长量，髁突的矢状生长可达3.6mm。

张淑玲（1995）通过70名12岁儿童的X线头颅侧位片、手腕片及身高测量，横向研究了青春期，下颌体长、颈椎长、手指长及身高生长的同步性。发现，第二颈椎囊状突骨板骨化像和籽骨骨化像一样，可作为判断生长高峰期的指标之一。同时还发现可用身高、颈椎或手指的增长变化来预测下颌骨的生长。

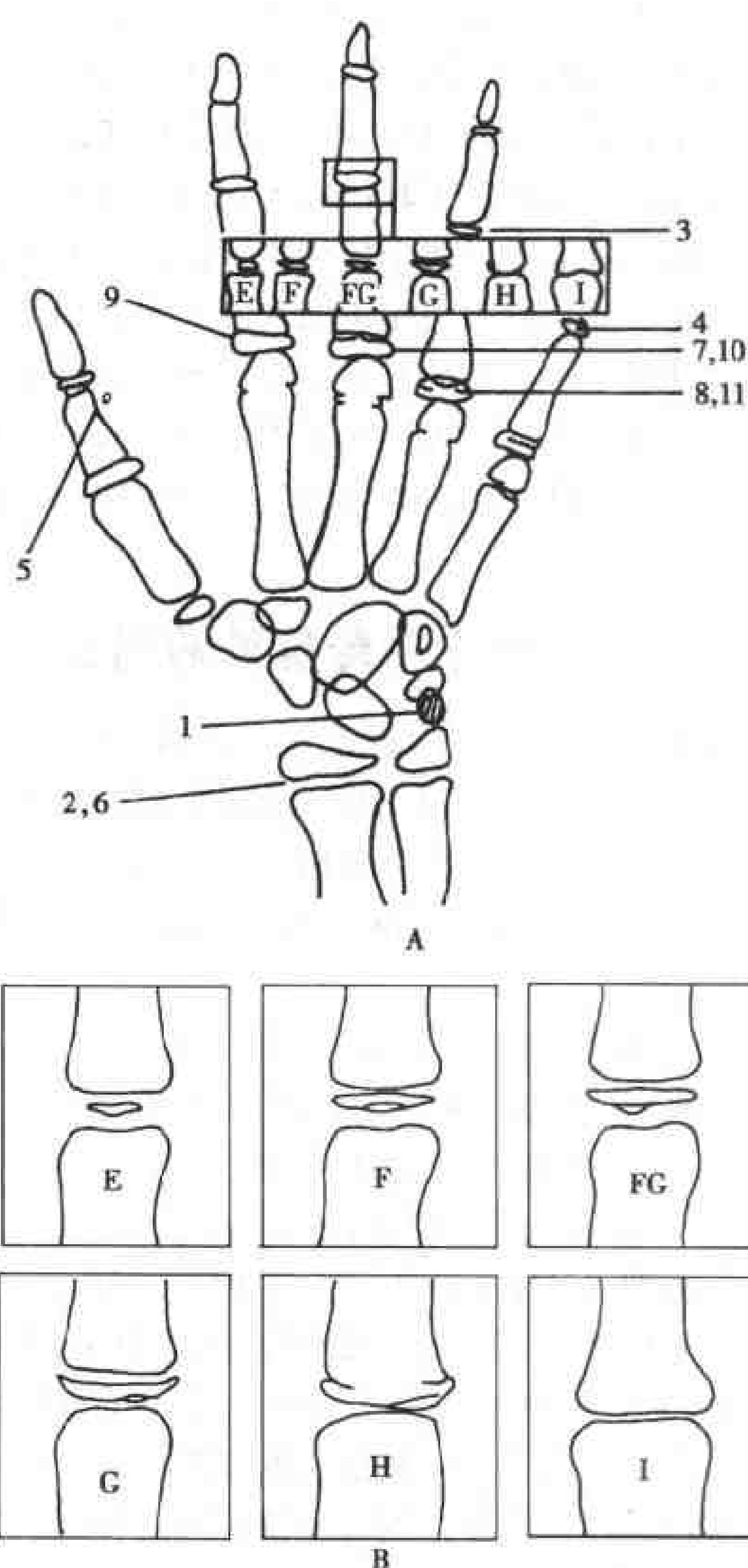


图2-3-35 手腕骨（见表2-3-2，图中符号与表2-3-2相同）及Hagg中指中间指骨的钙化

（周 征）

第九节 成人颅颌面的生长改建

无可置疑，人类面部外形随着时间的流逝而产生明显的改变。从胚胎发育开始，经过婴儿期、儿童期和青春期，进行到成年的成熟期，然后继续进入老年期。那么这就引起生长何时终止、何时老化这一系列值得人们关注的问题。

许多现代教科书均认为，生长在出生后至青春期处于高峰；青春期后明显地变慢。一般认为女性在16岁左右，男性在18岁后生长停止，成年期没有生长。基于这种根深蒂固的看法，认为成人颅面

骨骼在大小，形态上是完全静止、稳定的实体。而70年代末至80年代初，许多学者对颅颌面软硬组织进行生长发育纵向研究，发现成年期颅颌面的生长并未停止，尤其是年轻的成人，颅颌面生长还很显著，面型在老化过程中的变化特征，也不断的反复被证实。而这种有关颅颌面在成年期生长停止的观念，是基于不完全的资料，简单地推测所致。本节的目的在于告诉读者，成年期颅颌面的生长并未停止，停止的概念是错误的，也可说是一种误解。

一、一生中年龄阶段的划分

根据中国医学科学院医学信息研究所（1993年）所译的医学主题词注释字顺表1将人的一生按年龄划分为以下几个年龄时期：

婴儿和儿童期（infancy and childhood），指出生至12岁。

青年期（adolescence），指13岁到18岁。

成年期（adulthood），指19岁到44岁。

中年（middle age），指45岁到64岁。

老年（old age），指65岁以上。

妊娠期（pregnancy），指妇女怀孕期间。

一般所指成年生长，根据文献报道多数为18岁到44岁或延伸到中年。当然年龄和生理年龄不完全一致，但为了统一和法律的原因，按年龄划分更为有利。年龄阶段的划分还因不同的种族和国家而有所不同。

二、成年期骨的变化

以往最早的概念是成年期骨是静止的。现在人们已相信在人的一生中骨发生各种动态的改变。骨随着年龄的增长在质上量上持续不断的发生变化，在细胞形态上也发生改变。老年骨的水份减少，磷灰石结晶增加。容积增大，重量减少，物理密度降低。

随着年龄的增加，骨的转换（bone turnover）、骨的改建表现的较慢，而决不是没有。通常，文献报道在儿童期骨的转换速率高，新骨沉积超过骨吸收，在年轻的成年骨中转换速度较慢且存在明显地骨衰失，但骨形成和沉积仍继续。在老年骨的吸收和沉积之间平衡变弱，且动荡不定，随之吸收活动逐渐增加，特别是膜内骨的表面。然而较小的额外骨的形成还可见到，多少是偶然的，甚至在中年之后有骨形成增加，不管事实如何，仍是吸收活动更多。因此，就局部来说，一定程度的骨转换，可持续到成年，甚至这种聚集性生长（appositional growth）和功能适应可持续进入衰老期。

另外，从显微的角度可以观察到随着年龄的增大，网状骨和皮质骨的沉积和吸收持续的更替，变化明显。Enlow（1982）指出，随着年龄的增加，骨皮质的厚度减少。许多文献报道，管状骨（tubular bone），如肋骨、股骨、肱骨和掌骨骨小梁衰失，特别是妇女。因此，随年龄的增长，许多管状骨和海绵腔增大，骨皮质变薄，即所谓的骨质疏松（osteoporosis）。总之，整个骨皮质厚度减少，但骨的体积却增大（图2-3-36）。这种情况多在35～40岁之后见到。

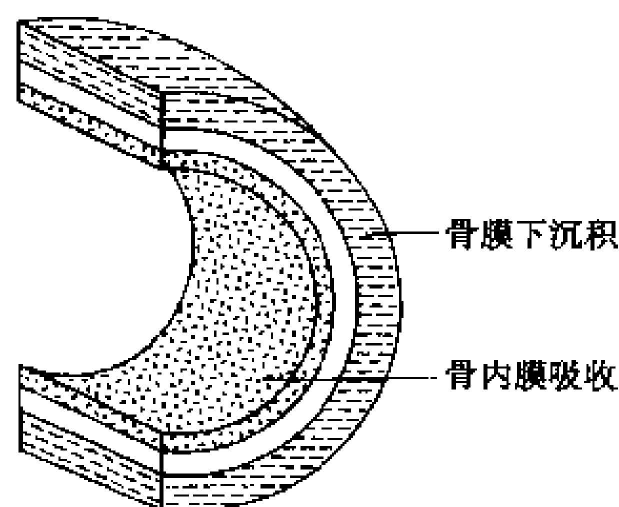


图2-3-36 管状骨剖面图
外层表示骨膜下的沉积，内层表示骨内膜的吸收。此现象多在35～40岁之后见到，因此，骨的体积增大

这种骨的“扩大（expansion）”可以在多种部位发生，如手、臂、腿和脚骨以及脊柱。在成年期通过每块骨的微小变化而使整个复杂的躯体“增大”。这种现象可在一些个体上发生。如身高的变异生长，即最大身高可发生在17～45岁的个体（骨骺融合之后很长时间内）。另一些骨变化的例子，如手腕骨，在成年期指骨长度增加，掌骨变短，但在总体上手指的长短未变，这是因增大和减少相互抵消所致。在成年期，这种情况在身体其他骨组织变化中也可发生。

三、成人颅颌面的生长改建

早期对成年期颅面骨骼变化的研究，一般多采用横向的干颅骨的测量，或对活体表面作人类学的

测量或不定期的观察。常常是得出青年和老年之间无明显差别的结论。而另一些研究认为有差别，如成年期颅变得更厚，面部的深、宽、高变大几毫米。软组织亦有类似的变化，进入成年晚期，鼻高鼻宽增加明显，耳和唇厚亦如此。相反的结论也很多，这是可以理解的，因为研究设计，研究手段和无法控制的变异，使分歧更加明显。

自头影测量问世，使对活体进行精确的、可控的纵向研究成为可能，从而得出明确的结论，即进入成年期颅面骨骼继续“生长”。70年代 Israel 在这方面作了一系列研究，对男女两性分别作了侧面X线头影测量。他的结论很清楚，所有颅面测量其大小均增加。如颅的厚度、上面高、窦的腔隙和颅面骨骼的其他大部分都明显增加，他断言，实质上是对称的放大过程。一般的体积增大约4%～5%，局部的改变可能有差异。他推测上面高增大6%，额窦增大9%～14%；下颌5%～7%。虽然还有争议，但颅面骨骼增大是客观事实。

现分以下两个时期分别叙述。

（一）年轻成人（young aduthood）颅颌面的生长变化

1. 据 Love 等（1990）对30例男性安氏Ⅰ类𬌗关系（ANB°<4°）的16～20岁的X线头影测量纵向研究，得出以下结果和结论。

（1）下颌长度（Co-Gn、Co-Go、Go-Gn），4年期间均有显著增长。下颌综合长（Co-Gn）平均增长4.36mm，增长的最大值为10.2mm，最小值为1.4mm，下颌垂直生长（Co-Go）即下颌支为4.19mm，下颌体（Go-Gn）为1.97mm。

有9例下颌的生长超过6mm，下颌各部分的生长，在各年龄期表现出很高的相关性。

（2）上颌骨（Co-A）的生长率平均1.08mm/2年。上颌的生长从16～20岁维持稳定的生长率。而下颌的生长率16岁到18岁比18到20岁要大。下颌的生长量超过上颌，其比率接近2:1。

上下颌生长之间关系维持稳定，如 Jamison（1982）研究发现在8～17岁上下颌的生长关系维持恒定，这种上下颌增长变化的高度相关性，对维持面型的平衡起着重要作用。

（3）下面高（ANS-Me）4年期间增长2.07mm，后面高（Co-Go）增加4.19mm，前后面增加的比率为1:2，致使下颌平面角4年平均减少1.6°。表明青春期后，后面高比前面高增的多，与青春期和青春期之前前面高比后面高增长更多的情况相反。下颌平面角明显的减少，表明面部生长方向向前上旋转。

（4）下切牙随年龄的增长向舌侧倾斜。提示20岁和20岁以上的正畸患者，矫治后的保持要适当延长时间。

2. Foley 等（1992）为了对照 Love 的30例16～20岁男性的研究，他们设计了37例14～20岁的女性，安氏Ⅰ类𬌗关系（ANB°<4.5°）的X线头影测量纵向研究作比较，得出以下结果和结论。

（1）下颌的长度（Go-Gn，Co-Go，Go-Gn）4年期间均有明显的增长，下颌综合长（Co-Gn）平均增长3.01mm；下颌支高（Co-Go）增长2.50mm；下颌体长（Go-Gn）增长1.68mm，在14～16岁期间的生长约2倍于16～20岁之间的生长量。

（2）上颌长度（Co-A）在14～20岁期间，每2年的平均生长量为0.5mm。上颌的生长与男性一样4年期间比较恒定。

上下颌之间的生长相关性如 Jamison 所发现的维持恒定如同男性。

（3）下前面高（ANS-Me）4年期间增长1.89mm，后面高（Co-Go）为2.50mm。总的前面高（N-Me）增长2.76mm，总的后面高（S-Go）为2.97mm，前后面高的增长无显著性差异。下颌平面角在4年期间平均减少1.1°，下颌有闭合旋转的倾向。

（4）下切牙在4年期间向唇侧倾斜了平均1.4°。此点与男性下切牙向舌向倾斜正相反。在正畸治疗设计时亦应适当加以考虑。

（二）成年期颅颌面软硬组织的生长变化

1. Behrents（1985）对年龄跨度由17～83岁（包括男女两性）的163例（身体健康牙列完整）的样本进行纵向的X线头测量研究。发现成年期颅颌面形态结构有许多特殊的改变，并得出以下结果和结论。

（1）总体上面部各部分的形态大小变化是明显的，几乎有2%～10%的增大，颅底除末端延伸外，很少有改变。枕骨髁突区随时间向下向前移

位，鼻根点（N点）随时间两性均一致的向前移位。额骨的颅内面表现为相当稳定，而颅外面则继续明显向前增大（增大9%），额窦腔隙增大，因而这些改变表现为颅底长度增加。致使耳点倾向于向下移位，影响FH平面的应用，相对而言，解剖耳点较稳定。

(2) 下颌在成年期仍继续生长，包括下颌体下颌支以及牙槽，在男性，下颌支和体之间的角度随年龄稍许变锐。下颌支的前缘随时间向后改位。提示在成年期如同青春期所见，下颌支的前缘继续吸收，可使第三磨牙有萌出的可能。下颌支的后缘在女性表现为静止的，男性向前移位，结果使下颌支随时间而变窄。

Lewis（1988）对20例，年龄从17～50岁（8例男性12例女性）也进行了纵向生长变化的X线头影测量研究，发现下颌（Ar-Gn，Go-Gn，Ar-Go）生长进入到30岁以后。但生长速率和时间变异较大。

(3) 成年期面部的生长方向也有一定的变化限度，根据资料显示，在年轻的成年人生长方向决定个体的生长型，换言之，年轻的成年期的“水平生长者”仍水平生长，“垂直生长者”仍垂直生长。面晚期成年期垂直大小的变化表现得特别突出。软组织变化更具戏剧性，但仍与骨组织保持相关性。

(4) 在两性前面高继续增大，平均总面高（N-Me）成年期增加2.8mm，个别个体可达10mm，比较上下面高的改变量，下面高的改变量2倍于上面高（1.9mm∶0.9mm）。在这些变化中明显的表现出男女性别差异。成年期两性的前面高均增大，但女性垂直改变更突出（图2-3-37，2-3-38）。在男性下颌向前旋转，而女性普遍向后旋转（图2-3-39，2-3-40）。

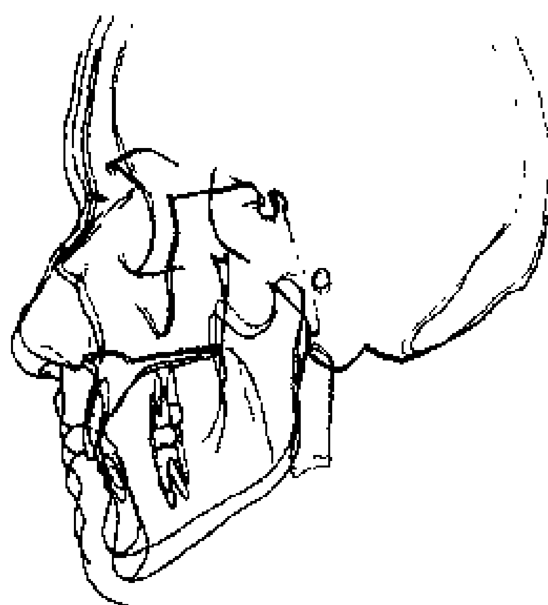


图2-3-37 以蝶鞍中心点为定点前颅底平面为重叠线，女性17岁（虚线）到58岁（实线），面高的变化

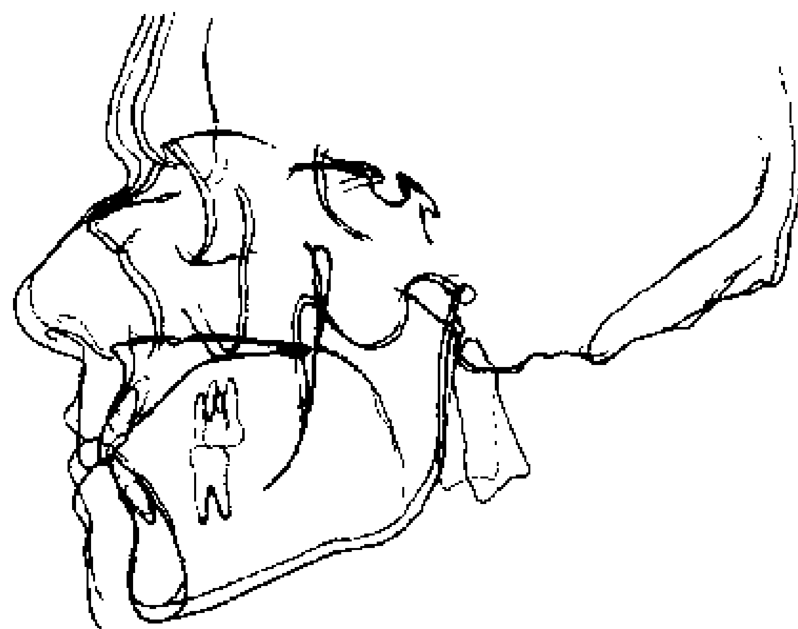


图2-3-38 以蝶鞍中心点为定点前颅底平面为重叠线，男性28岁（虚线）到79岁（实线），面高的变化

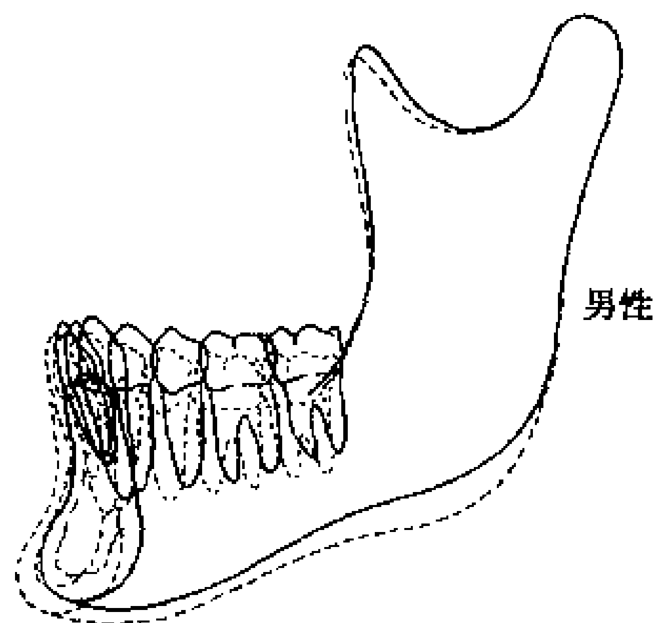


图2-3-39 男性下颌对颅底关系，随年龄增长，表现为向前旋转

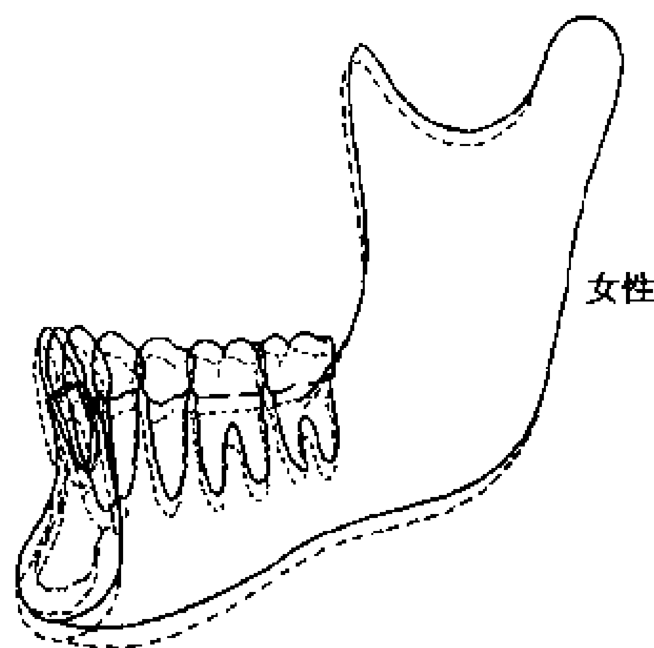


图2-3-40 女性下颌对颅底关系，随年龄增加表现为垂直向向后旋转

张春元（1997）曾对39名（男22例，女17名，年龄由45～68，平均53岁）牙列完整的正常殆中老年人及30例（男女各半年龄19～27岁，平均22岁）的年轻成年人进行软硬组织X线头影测量的研究，亦发现颅面硬组织生长改建在成年后仍维持一段时期，且主要变化为垂直方面的增长，其中以面下高（ANS-Me）为明显，但男性有显著性差异。软组织的明显变化为中老年，无论男女均为上唇厚度比年轻组减少，表明上唇变薄。下颌的唇颏软组织随年龄增厚，可能由于口周肌张力减退，在重力作用下，上唇下垂，下唇下沉所致。同时上唇变长，上唇露齿减少。这些变化提示，在义齿修复时应考虑这些生理改变。

（5）这些资料还进一步显示出，女性在青春期20岁左右生长呈减速表现，但在此以后有一加速的改变（图2-3-41），这可能与多数妇女在20～35岁生育有关，怀孕期间代谢改变生长速率增加所致。而男性的生长表现为很有规律的逐渐减速直至成年后期（图2-3-42）。

（6）在成年期牙列对骨的生长亦有相应的变化。不仅下颌各部有生长改变，男女两性牙槽亦增高（图2-3-43，2-3-44）。另外男女两性上前牙变得更直立，而下前牙相对稳定，但女性有前倾的倾向，男性上后牙长轴明显竖直，女性有远中倾斜的趋势，男性下磨牙变得更直立，女性下磨牙有近中倾斜的趋势（图2-3-45，2-3-46）。由于以上变化，在较老的成年牙列的突度有变小的趋势。

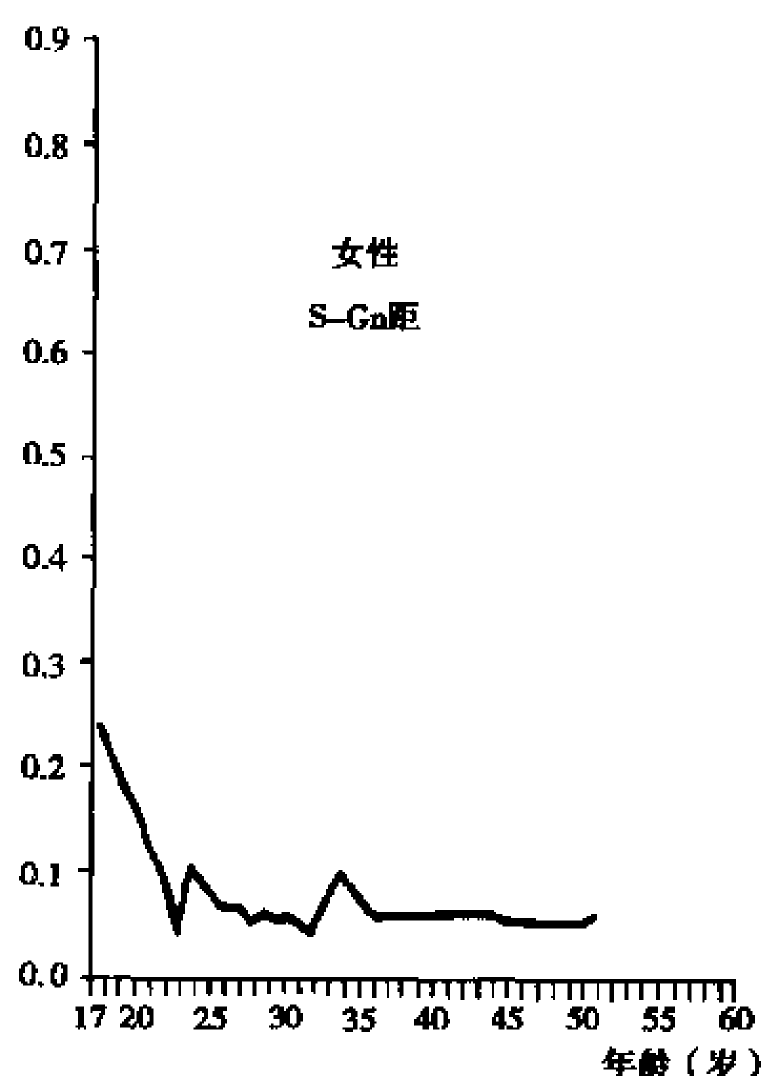


图2-3-41　女性S-Gn距的生长曲线，在20～35岁有加速变化
（摘自Behrents. R. G. 1989.）

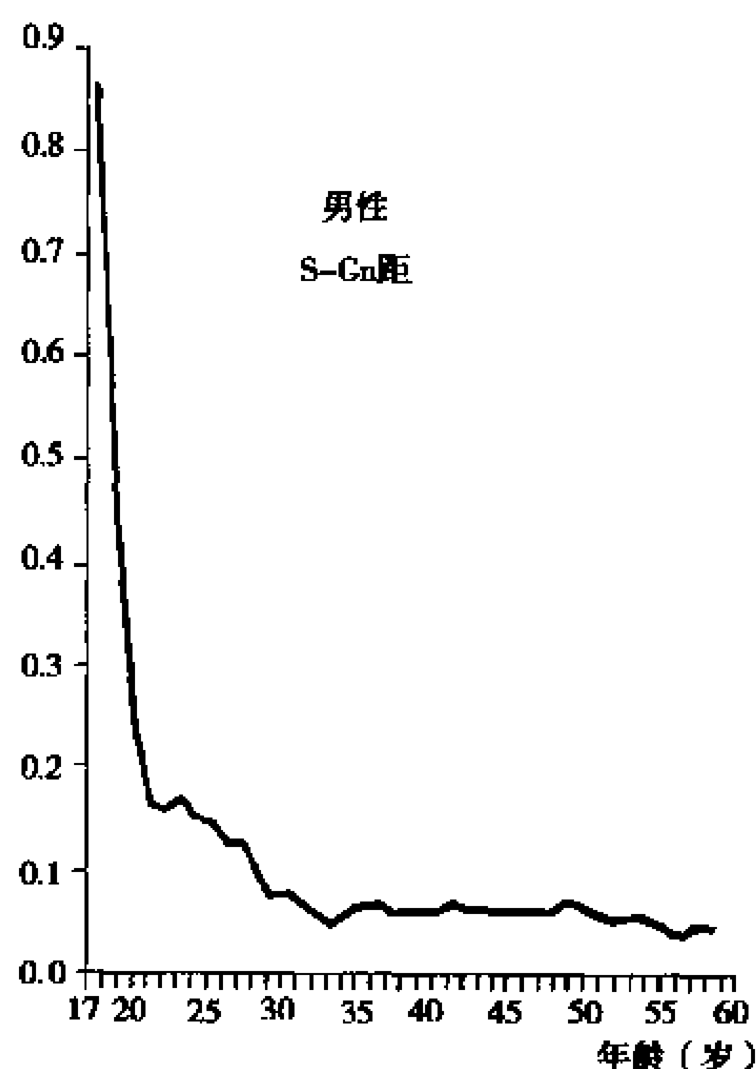


图2-3-42　男性S-Gn距的生长曲线
自20岁后生长较平稳（摘自Behrents R. G. 1989）

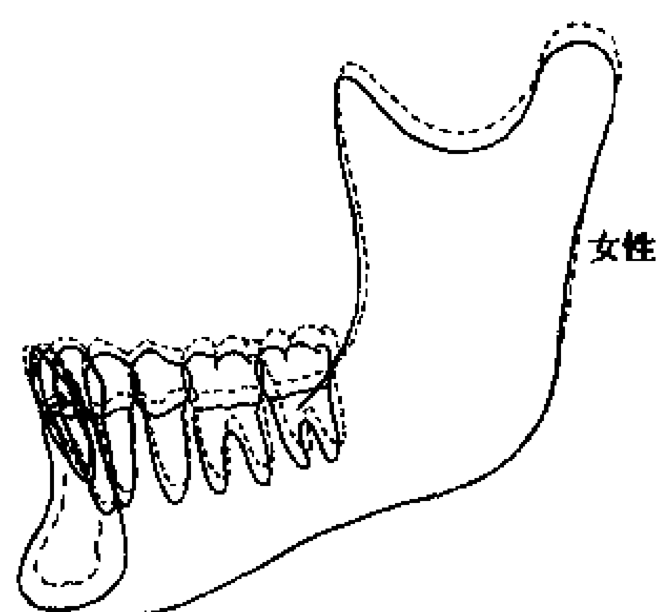


图2-3-43　成年期女性下颌形状大小的变化，可见齿槽突高度增加，下颌支前部有少量吸收，后缘少量沉积

2. Formby等（1994）对47例（男性24例，女性23例），年龄由18～42岁（分成18～19岁、20～24岁、25～29岁、30～42岁4个年龄阶段）的安氏Ⅰ类或尖对尖磨牙关系的样本，进行纵向X线头影测量研究，包括软硬组织，其研究比Behrents的年龄跨度小，更具成年期的代表性。得出的结果和结论见表2-3-3。

表 2-3-3 18～42 岁男女颅面软硬组织 X 线头测量值（mm）

硬组织测量值（mm）			软组织改变（mm）		
	男	女		男	女
S-N	+0.68	+0.44	鼻高	+0.60	+0.53
Y 轴长	+2.67	+1.17	鼻长	+1.74	+1.29
下颌体（Ar-Gn）	+2.81	+0.67	鼻深	+2.27	+0.97
Pg 点深度（PMV-Pg）	+2.29	+0.13	上唇缘厚	-1.22	-1.80
A 点深度	+1.07	—	上唇长	+0.83	+1.69
后面高（S-Go）	+2.68	+1.21	上唇-切缘距	-1.00	-1.01
前面高（N-Me）	+1.88	+1.49	下唇缘厚	-0.22	+0.46
前上面高（N-ANS）	+0.70	-0.39	覆盖 Pg 软组织厚	+1.01	-0.56
前下面高（ANS-Me）	+1.07	+0.99			
SNA	+0.34°	0			
SNB	+0.67°	-0.5°			
ANB	减少	+0.58°			
下颌平面角	-1.03°	+0.11°			

注：增长为“+”，减少为“-”。

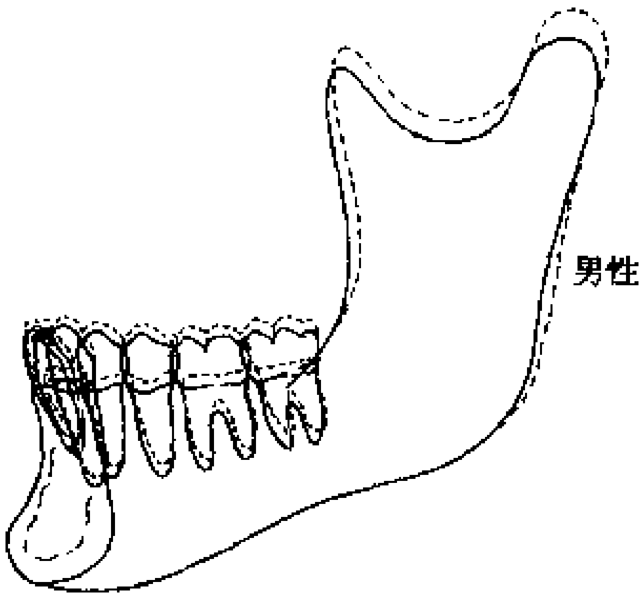


图 2-3-44 成年期男性下颌大小形状的变化，其变化与女性相似

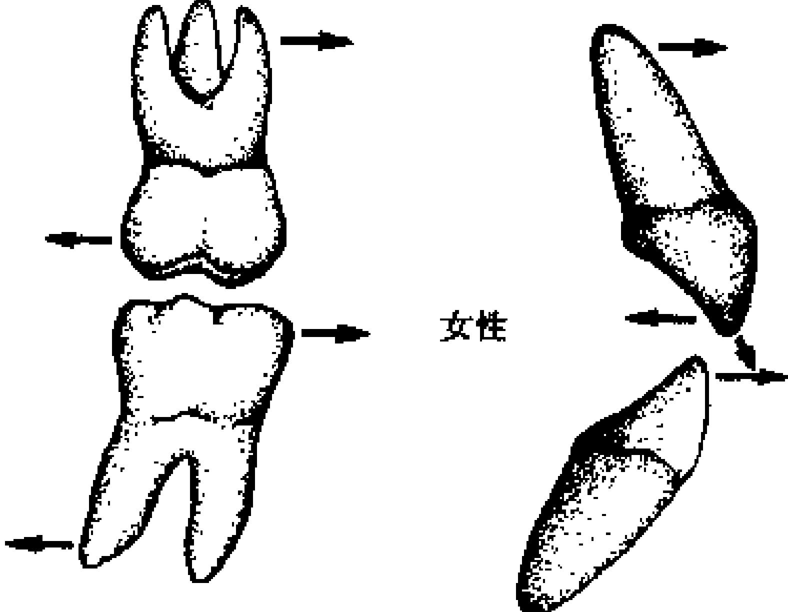


图 2-3-45 成年期女性牙列的变化，上前牙有直立倾向，下前牙向前，上磨牙向远中倾斜，下磨牙有近中倾斜趋势

（1）男女 18～42 岁期间软硬组织的测量变化的具体变化量。

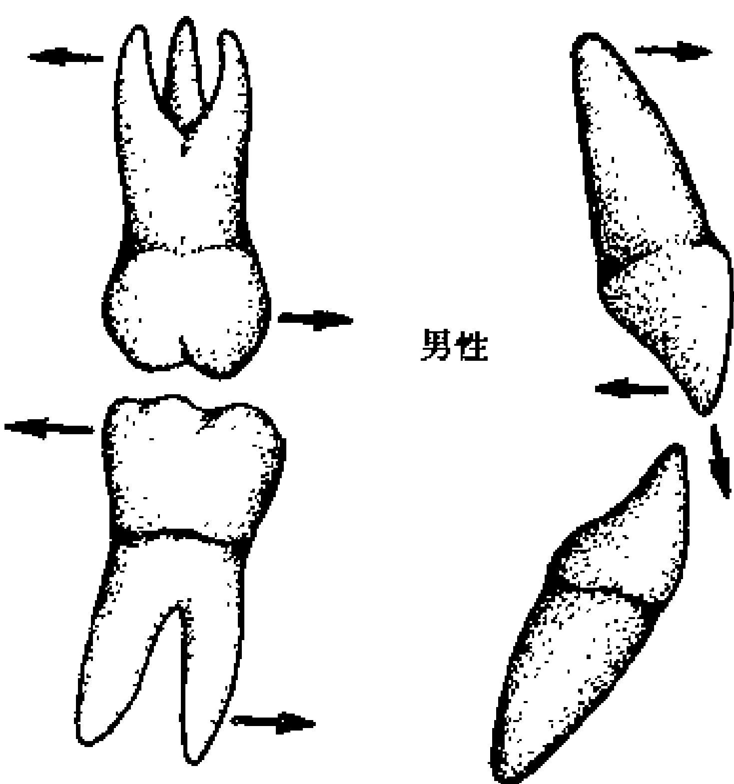


图 2-3-46 成年期男性牙列的变化，上前牙有变直的倾向，下前牙很稳定，上下磨牙有变直立的倾向

（2）从以上的软硬组织的变化以及其他方面的改变，显示男女在 24 年期间有以下变化趋势。

男性：

1）男性下颌长、Y 轴长、体长以及颏点处骨骼的深度随年龄所有增加。下颌矢状生长是上颌的 2 倍。总之下颌的生长较多。上下颌的生长有相关性。从资料中还显示一些晚成熟的成年男性，颅面骨骼有较大的生长。

2）男性最大的改变是硬组织，在 25 岁时基本完成，而鼻、唇和颏部软组织的变化，在 25 岁以后比 18～25 岁的要多得多。

3）男性鼻的大小和颏部软组织变厚、增大、

但上唇红缘厚减少，下唇红缘厚稍减少，双唇相平于审美平面随年龄增加后缩。再配合下颌硬组织矢状生长随年龄增加，所以男性的面形随年龄增加而变直，双唇后缩。

4）由于后面高比前面高增加的多，下颌平面角减少1.03°，下颌有向前旋转的趋势。

女性：

1）女性下颌矢状生长明显小于男性。

2）女性鼻的大小也有增加，但颏部软组织减少，上唇红缘厚度变薄，下唇红缘稍增厚，导致唇对审美平面改变甚微。

3）女性软硬组织的变化在25岁以后比以前要多，可能与女性多在25岁以后妊娠生育有关。

4）女性是垂直向改变大于矢状向的改变。此结论与1985年Behrents的研究女性垂直改变比男性大相一致。女性后面高比前面高增长少，下颌平面角稍增加，所以软硬组织相配合女性的面形不像男性随年龄增加变直，唇不像男性向后缩。

总之，目前的研究资料证实，颅面复合体的生长持续进入到成年期，大约是30岁，或生长停止于中年，也可能是目前尚无法回答的问题。但成年期继续生长是事实，主要是年轻的成年期生长较明显，总之成年期的生长量和速率是小的，一般是增大2%～10%，较突出的是面部垂直距离增大。

四、成年期生长的机制

既然颅面继续生长至成年是事实，那么如何理解和解释其生长的机制。根据文献报道，可从两方面来理解。

1. 成年期的生长与颅面骨缝的闭合有关。对骨缝的闭合评价结论分歧很大。一些研究支持颅缝的闭合于青春晚期，而面部缝的闭合在此之后不久。然而并没有一致的结论。一些研究认为颅面缝持续张开到18岁，明确的说可持续到20岁，甚至进入到30岁。当然各个区域还有变异，如有学者认为腭和上颌之间的缝到30岁还不骨化，额颧缝甚至到80岁还张开，当然，这有个体差异。这也是年轻成年期生长活动较成年后期明显的原因之一。

2. 成年期颅面骨骼的改建（remodeling）对生长变化起着重要的作用。然而成年期改建变化的机制和量以及速率和青春期是不相同的。从某种意义上理解改建可以持续一生。一旦成人面型形成后，大的生长改建是基本完成，但局部形态的改建仍继续进行。

五、成年期颅颌面生长的临床意义

在以上研究结论的基础上，必须认识到，颅面软硬组织，尤其是骨骼的生长是一持续，长期的过程，他们表现出青春期的旺盛期和相对稳定的成年期，在这一过程中有时是相互代偿；有时是相互矛盾，但从生物学的观点观察，均是促进或调节这些变化而维持颅面结构形态的完整，而决不是静止或终止。任何年龄阶段骨不管是生理需要或衰老，改建都是持续的，如骨对损伤和手术均有反应。因此，生长过程不像人们所想象的在青春期后就终止，而是青春期后持续很久，这就是成年期的生长。

成年期生长重要意义是直接有助于临床诊断和制定治疗计划，如正畸的矫形治疗计划，一般来说，早期轻度的各类骨性错𬌗畸形均应在青春期的前期或高峰期开始矫治，而某些情况下，某些病例是否可在年轻的成人进行矫治是一值得研究探索的课题，对成人的正畸治疗更需以成人生长知识作基础。如正颌外科手术开始的时期和预后的判断和评估。口腔修复的治疗设计亦需根据成人的生长变化而定。总之随着成人生长改建研究的不断深人，必将大大提高临床的诊治水平。

其次，成年期随着年龄的增加，颅面软硬组织结构形态的诸多改变，必将影响人类学测量，颅测量和X线头影测量学的研究和应用，尤其是与口腔科学有重要作用的X线头影测量。

从某种意义上讲，我们接受“成年期生长”这一观念就是最大的意义，有了这种观念，生长过程的控制和预测将成为可能。

（赵美英）

第四章　颅面生长的控制理论

颅面颌的正常生长发育及生长控制理论是口腔医学的基础理论知识。在颅面颌的生长发育过程中，许多内外因素的影响均可引起牙齿、颌骨和面部的畸形。因此，研究和掌握生长发育的基本理论，以及颅面生长控制的理论，才能正确地诊治各类畸形，并有助于判断预后。

第一节　遗传控制理论

对颅面生长的最初认识，可追溯到同一种族、同一家族中的各个个体间的面貌相似性上。这包括面部的结构特征，如眼睛的颜色，大小，鼻子的形态和颌骨的发育的相似性等等，也包括彼此间的面部表情，说话和笑的方式等。由此，人们根据遗传学理论，提出了遗传控制理论，即基因决定一切。

遗传学说以 Weinermann 和 Sicher（1955）为代表。他们认为，颅骨的生长大部分是由骨组织本身的遗传因素所引导，其生长是独立的，不依赖于其他组织和器官。参与骨生长的所有成分，如软骨、骨缝和骨膜在颅面骨生长中具有相同的作用。根据这一观点，颅骨及其周围组织的同时扩大，是因为遗传因素和其他器官的影响，是相互协调所致。其中以骨缝决定论和软骨控制学说最具代表性。

一、骨缝决定论

Sicher 进一步从活体染色研究推断大多数生长是由骨缝引起。他认为骨缝的生长是由两骨块间的结缔组织的原发性增殖引起。骨缝中的结缔组织增殖，在两骨块边缘之间为其相对的生长创造了间隙，从而形成骨缝决定论。由此推断，骨缝处的生长在很大程度上是独立于环境，因而不大可能对骨缝处的生长作较大改变。根据这一生长理论，正畸学者不赞成改变面部生长。

但近年来，骨缝移植实验和骨缝对外界刺激的反应，证明了骨缝不是颅面生长的主要生长决定因素。因而对骨缝决定论又有了新的认识。第一，将两块面骨间的骨缝移植到另一部位（如腹部组织），骨缝组织不会继续生长，这表明骨缝缺乏内在的生长潜力；第二，在许多情况下，骨缝的生长反映了外界因素的影响。如颅面骨骼被从骨缝处机械地分开，新骨就会长人，骨骼会比原来更大。如果骨缝受压，该区的生长就会受到抑制。因此，骨缝应看作是反应区，而非生长的主要决定因素，它不能解释组织的移位性生长，如上颌骨缝的生长不能解释鼻上颌复合体的向前下生长移位。

二、软骨控制学说

遗传控制理论认为，骨的生长是颅面生长的主要决定因素。由于骨的生长主要有两种方式，即膜内成骨和软骨内成骨。所以，骨生长的控制位点位于骨膜和软骨中，面膜内成骨对骨生长量的作用相对较小。因而，颅面生长控制理论又衍生出软骨控制学说。

Scott（1953）注意到在出生前，头部、鼻囊、下颌和颅底的软骨部分的重要性，认为软骨发育是受内源性的遗传控制的，并坚持认为他们在出生后也一直决定着面部的生长。他特别强调鼻中隔软骨在其生长时启动上颌骨的生长，鼻中隔软骨在上颌骨其他部分的生长中充当起动器。他认为上颌骨缝的生长是对其他结构，包括软骨成分、脑、眼等生长的反应，是一反应区，它被鼻中隔软骨生长时产生的力分开时，对其发生反应而形成新骨，且鼻中隔软骨终生存在。

Latham（1974）则进一步详细阐述了 Scott 关于鼻中隔和上颌骨生长的观点，强调鼻中隔-前颌骨韧带在胚胎发育后的作用。他认为上颌移位的力量，是完全或至少部分由鼻中隔软骨增大后，通过鼻中隔-前颌骨韧带的牵拉作用，而不是由骨缝等推动产生的。如在双侧腭裂患者中，由于颌骨和前颌骨间缺乏连接关系，鼻中隔软骨增大的作用不能通过鼻中隔-前颌骨韧带牵拉上颌骨向前，因而上

颌处于后缩的位置上。

软骨控制理论，通常是将下颌骨想象为一长骨的骨干，弯曲成为一个去骨骺的马蹄形，故两端代表下颌髁突“半骺板”软骨，其行为表现类似于一骨骺生长软骨（图 2-4-1）。

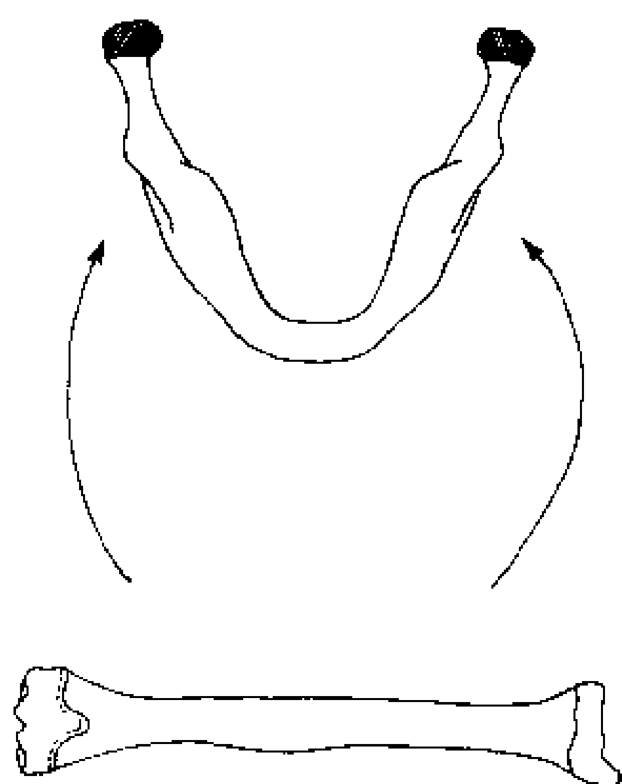


图 2-4-1　下颌骨被看作是弯成马蹄形的长骨

为检验软骨是否是真正的生长中心这一观点，人们进行了软骨移植和早期去除软骨对生长影响等实验。

从移植实验来看，移植鼻中隔软骨后的结果较为模糊。鼻中隔移植后有时生长少许，有时不生长。也有报道，人软骨性鼻中隔早期缺失的患者，面中份发育不足。所以，鼻中隔软骨的独立生长和生长潜力很小。然而，在实验动物中当该软骨被切除后，生长的丧失足以使大多数观察者得出结论：鼻中隔软骨确有某种内在生长潜能，其缺失可引起上颌生长不足。

下颌髁突颈是一个相对脆弱的区域，一侧颌骨外伤后，常常在对侧髁突颈处发生骨折。此时，髁突块常常被翼外肌牵拉而远离其原来位置，并在一段时间后吸收。髁突颈骨折多发于儿童。如果髁突是一重要的生长中心，那么髁突早年出现损害后，可使其生长严重受损。研究发现，早年下颌髁突骨折会引起严重的生长障碍。而移植的下颌髁突软骨不生长。

但 Gilhuns-Moe 和 Lund（1974）都阐明在儿童期下颌髁突骨折后，髁突还有机会再生，并可能发育至约为其原来大小。这一发现否定了上述论点。他们发现，在一些儿童中，在骨折侧确实生长增加。但有约 15%～20% 的患者髁突在损伤后生长减退。这可能与软组织损伤及该区域形成继发性瘢痕的置有关。

在实验动物中也发现，髁突骨折后，原来所有的骨和软骨都被吸收。在骨折处直接由骨膜再生出一个新的髁突，并在髁突表面形成一层新的软骨层。虽然没有直接证据证明在儿童髁突骨折处软骨层本身也发生再生，但上述情况可能同样发生在人身上。

所以，移植实验和髁突摘除实验都不能说明下颌髁突软骨是生长中心。但也不能理解为摘除软骨实验中对生长的影响都是软骨缺失的结果，外科手术本身对该区域血供的干扰，也可能造成生长变化。总的来说，下颌髁突的生长更类似于上颌骨骨缝处的生长，是一种反应性的，而不像骺板的原发性生长。

第二节　功能基质假说

一、功能基质假说的发展过程

功能基质假说（functional matrix hypotheses, FMH）包含多方面的内容，其基本思想起源于 19 世纪。Wolff（1889）发现功能决定形态的现象。His 在其《整形外科生理学》中，也提出生物结构是可变的。这些都说明生物结构是渐成（epigenetic）的。

这一概念由 Roux 和 Driesch 等进一步加以扩展，提出了发育机制（developmental mechanics），这一概念认为正常和异常的发育都可进行实验研究，进一步分析，并描述成一系列暂时性的、有序发生的事件。每一事件或过程都显示出它所产生或伴随于它的特定形态和功能结果。

1946 年，Van der Klaauw 提出基本形态与功能密切相关的原理，形成功能颅成分理论。虽然该理论在当时没有得到广泛的认同，但它将功能因素引入形态发生理论中，为今后 Moss 的 FMH 奠定了基础。

1962 年，Moss 等通过临床和实验研究，将其应用于颅面生长发育的分析上，提出了 FMH，用以解决颅面生长发育，正畸矫治和功能矫形机制研究的实际问题中。

此后，Van Limborgh（1970）进一步将颅面生长控制因素进行分类归纳为内在遗传因素、局部渐成因素、全身渐成因素、局部环境因素和全身环境因素。局部渐成因素包括邻近的脑、眼等结构；全身渐成因素主要为全身激素如性激素等；局部环境因素包括局部肌力作用；全身环境因素包括血、氧供应等。

他认为颅脑包括软骨颅即颅胚（指颅骨大脑来源于中胚层颅块）和脏颅（主要指面部诸骨由鳃弓发生的面颅骨部分系软骨后化骨）。软骨颅的分化是由少数内源性遗传因素和多种局部渐成因素所引导，这些因素来源于头部的其他邻近器官。其生长几乎只由内源性遗传因素引起；而脏颅的生长由少数内源性遗传因素和多种局部渐成因素所调控。这些局部渐成因素来源于头部的邻近的其他器官和颅部的软骨。颅胚的生长主要受内源性遗传因素的影响，另外还受局部环境因素的影响。局部环境因素的影响常常是以压力和张力的形式发挥作用，而全身的渐成因素和环境因素的作用则是次要的。

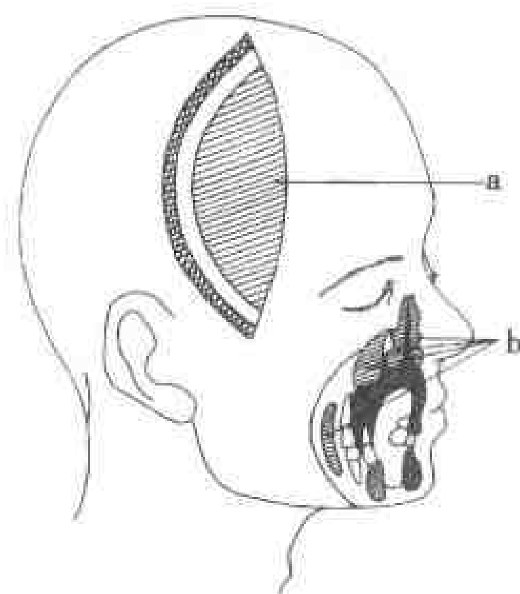
二、基本概念

1. 功能颅成分（functional cranial component） 功能颅成分是指完成各种功能所需的组织、器官、腔隙及相应的骨骼组织。Moss 认为头部作为身体中的一个特定部分，具有各种相对独立的功能：呼吸、咀嚼、吞咽、语言、嗅觉、视觉和听觉等，每一种功能都由相应的功能颅成分完成。

2. 功能基质（functional matrix） 功能颅成分中行使功能的组织、器官及功能腔隙等合称功能基质。根据在生长发育中的不同作用，功能基质又分为骨膜基质（periosteal matrix）和囊基质（capsular matrix）。前者包括咀嚼肌（咬肌、颞肌等）、牙齿及神经、血管和腺体等。后者包括由大脑、软膜和脑脊液等组成的神经颅囊基质（neurocranial capsular matrix）和口面囊基质（orofacial capsular matrix）即口鼻咽功能腔隙（oronasopharyngeal functional spaces）（图 2-4-2）。

功能基质这一概念并不等同于通常理解的肌肉、腺体、神经、血管和脂肪等软组织。某些硬组织，如牙齿也是一种功能基质。

3. 骨单位（skeletal unit） 功能颅成分中起支持和保护功能基质作用的骨骼部分（骨、软骨、肌腱等）称为骨单位。骨单位又分为微骨单位（microskeletal unit）和大骨单位（macroskeletal unit）。



A. (a) 神经颅囊基质和 (b) 口面囊基质 (Moss and Salentijn 1969)



B. 神经颅囊基质的生长 (Enlow, 1982)

图 2-4-2 囊性功能基质

Moss 不赞同骨的解剖学分类，认为上下颌并不是完整独立的骨，而是由许多微骨单位所构成。如下颌有牙槽突、下颌角、喙突、髁突等；上颌有牙槽突、鼻突、腭突等。各个骨单位都相对独立地进行功能活动而不受其他骨单位的影响。几个相邻的微骨单位可构成一个大骨单位，共同行使功能(图 2-4-3)。

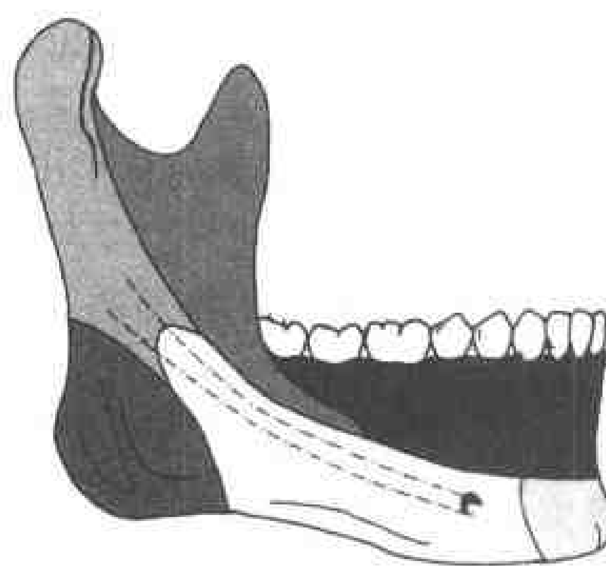


图 2-4-3 下颌骨的骨单位

各个微骨单位是与相应的功能基质的功能有关。在下颌，喙突微骨单位与颞肌功能需要有关；下颌角微骨单位与咬肌和翼内肌活性有关；牙槽微骨单位与牙齿的存在和位置有关；基骨微骨单位与下牙槽神经血管等基质有关。相邻微骨单位彼此间是相互独立的。

三、功能基质假说的基本内容

1. FMH 否定了成骨细胞基因组本身含有足够信息，来调控骨组织生长的类型、大小、速率、方向和时间。骨组织和器官的起源，生长和维持都是继发性的，补偿性的，以及对机械力的被动反应。有关功能基质中引发的过程，从组织发生的时间上讲是暂时性的，从组织发生的起源上讲是原发性的，从组织发生的过程讲则是优先实施的。

所以，Moss 认为颅颌面部的骨缝、软骨均不是生长中心（growth center），而是生长区（growth site）。在骨的生长过程中，骨的沉积和吸收活动并不都是按同一速度进行的，那些生长活动更活跃、更快或程度更大一些的区域，称为生长区。而生长区中有些部位是受遗传控制，不受环境因素影响并独立进行生长的，这些部位称为生长中心。所以，颅面骨缝和软骨的生长和改建是对功能基质的外来环境作用起反应，本身并不是由遗传因素决定。

2. 个体的生长发育过程是渐成的　所谓渐成，是指个体的发育是在各器官和各个部分发育过程中逐渐形成的，而不是在受精卵中预先存在的。因此，个体的生长发育过程是渐成因素（epigenetic factors）调控的结果，而不完全是受遗传控制的。

渐成因素包括：①所有的施加在活体结构的外源性的、器官外的、大环境中的因素（如食物、光、温度），还包括机械力和电磁场等。②所有发生在各个细胞内、细胞外材料上的以及细胞和细胞外物质之上、之内和之间的内源性的、器官内的、生物物理的、生物力学的、生物化学的和生物电学的微环境过程和因素。

3. FMH 认为，机体的发育过程是从低级状态向高级状态过渡，其结构复杂性日益增加的过程。这一过程可用等级列阵（hierarchy）进行描述。

机体在每一发育阶段都具有某一特性，当其进入下一个更高、更复杂的状态（或阶段）时，他不仅具有低级状态的特性，而且创造了更新的特性。但在连续不间断的发育过程中，在各等级水平之间也存在明显的不连续性。在这一系列过程中，外界渐成因素就可介入，并发挥其影响。

机体在从单细胞发育成个体时，某些初始的渐成因素或过程决定了他所选择的初始路线。此时，基因组的时间部分分别被抑制或解除抑制，于是初始的细胞分化开始。这一新的状态或渐成环境，使细胞的生命物质沿这一路线进行，直到出现另一个等级分叉点。此刻的渐成状态再一次调控对通路的选择，因而在新的结构上出现更高级的状态或通路。随着他们在等级上更为复杂，机体具有越来越强的抵抗体内平衡紊乱的能力。所以，在这一过程中，对通道的选择不是遗传的，而是渐成调控的。

4. 功能基质是生长的决定因素　骨的生长和改建均是对功能基质变化的反应，不同的功能基质产生不同的骨生长方式。骨组织的生长改建通常有两种形式，即改形性生长（translation growth）和转移性生长（transition growth）。所谓改形性生长是在骨膜基质的直接作用下，骨的相应部位产生骨沉积或吸收导致大小、形状的改变（图 2-4-4）。转移性生长则是骨在囊基质的推动下，被动间接地在空间的位移，而骨的形状、大小不一定有改变。这两种生长形式分别代表了骨膜基质和囊性基质的作用。

骨膜基质直接作用于骨单位，通过骨沉积或吸收导致改形性生长。如咀嚼肌和所附丽的骨单位。骨单位在囊基质的推动下，被动间接的移位则是转移性生长。如眼眶的大小是由眼球的体积决定。有时两种生长方式共同发挥作用。如随着人的生长发育，神经颅囊基质（脑、软膜、脑脊液等）不断长大，推动颅盖（大骨单位）向外生长。这种生长压力刺激骨缝处的骨膜基质（神经，血管）产生相应的变化，在骨缝处产生新骨增加颅盖的面积，容纳增大的脑部组织。这时就是改形性生长和转移性生长的结合。而在脑积水的病例中，由于脑脊液循环受阻；颅内压异常增高，这时骨缝处的神经血管受压，不能产生正常的骨沉积而使颅骨在骨缝、囟门处裂开。此时就只有转移性生长。

Moss 将颅面部按照不同的功能分为许多功能颅成分，由功能基质和骨单位构成。功能基质在颅

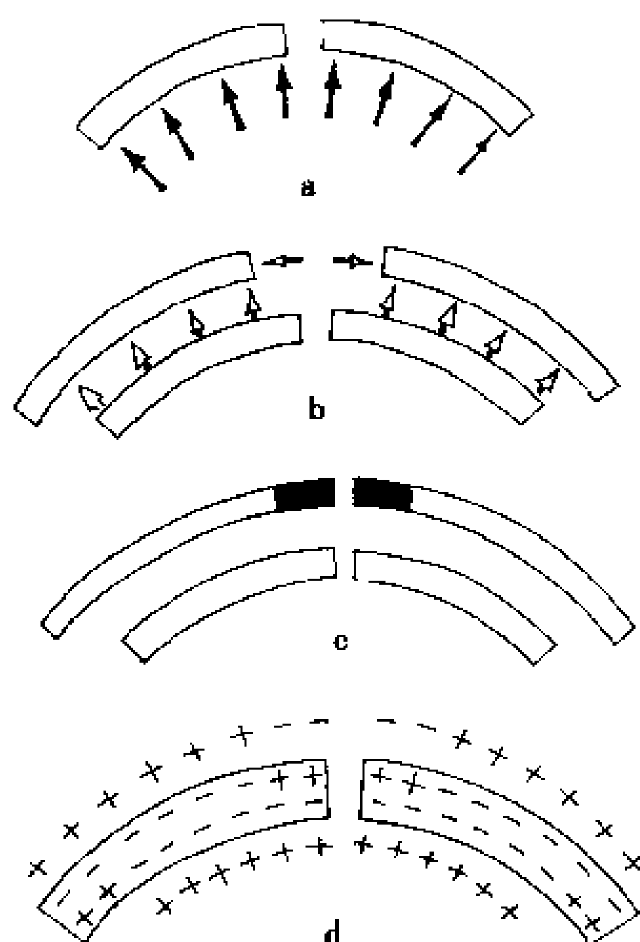


图 2-4-4 改形性生长
由于颅脑的生长使颅顶骨分开（a，b），为了补偿功能骨膜基质引起沿骨缝及周围进行的改形性生长（c，d）（Enlow，1982）

面的生长中起决定作用，是生长的动力；骨单位（包括骨和软骨）起支持保护作用，其生长是对功能基质生长的代偿反应。颌面部的生长动力源于颌面囊基质——口鼻咽功能腔隙的扩大。他认为鼻腔作为口鼻咽功能腔隙的一部分，其作用是完成呼吸功能，而鼻中隔软骨只是起支持作用的骨单位，无论是先天缺失或切除实验动物的鼻中隔软骨都不影响面中份的发育，面中份发育不足是由于相应的功能基质作用异常所致。下颌的生长主要是随着口鼻咽功能腔隙的扩大，被动地向前下移动，经过双侧髁突切除术的患儿，虽然髁突的改形性生长受抑制，但下颌仍可正常生长发育。因此 Moss 认为上下颌骨生长动力均源于口鼻咽腔的功能需要，并称之为“气道维持机制”（airway maintenance mechanism）。

四、功能基质假说的意义及应用

FMH 认为机体的生长发育不完全是由遗传基因所决定的，渐成因素起着重要作用。功能基质在渐成因素引起功能变化的过程中，改变了骨组织的生长，因而改变了其形态和大小。所以，FMH 有助于阐明颅面正常生长发育和生长控制的机制，解释生长异常的产生，并指导进行恢复异常功能和形态，矫正畸形。

第一，FMH 解释了颅面部的正常生长发育和控制过程。

颅面骨骼生长过程中，颌骨的形态、大小变化是功能基质作用的结果。如下颌骨形态大小的增龄变化，反映了功能基质的作用。幼儿时下颌小，喙突基本没有发育，下颌角钝。随着年龄的增长，咀嚼吞咽等功能的增强，咀嚼肌活动的增加，口鼻咽功能腔隙的扩大，下颌骨的体积增大，喙突生长，下颌角变锐。年老后由于肌肉萎缩，功能减弱，下颌角又变钝。

口面功能间隙是引起所有位于口面囊内的骨单位的转移及其形态发生的主要因素，这些间隙的体积扩大并非骨单位生长的结果。鼻囊软骨特别是鼻中隔软骨和下颌髁突软骨的间质扩张性生长，都不是面部转移性生长的主要原因。换句话说，鼻腔和口腔体积的扩大都不是继发于鼻中隔和髁突软骨的生长。

根据 FMH，颅面的生长是骨膜基质和囊性基质的作用相结合所产生。已经知道，下颌髁突软骨和鼻中隔软骨都不是面颌的原发生长区，而是继发性的，补偿性的生长部位。将生长期的动物和人去除下颌髁突软骨或鼻中隔软骨后，并不抑制邻近的有关功能颅成分的空间位置转移，也未抑制其微骨单位的形态（form）变化。所以，通过微骨单位由骨膜生长引进的形态改变，不能解释颌骨空间位置的改变，而只有用口面囊的扩大是对口面功能间隙的体积扩大的反应，来理解释其所发生的空间位移。所以，一方面，微骨单位的生长不会引起面颌骨骼的空间转移性生长；另一方面，面颌骨组织的被动的转移性生长本身并不会引起喙突、下颌角和牙槽等微骨单位的形态发生改变。

所以，面颌生长的动力是口鼻咽腔的功能需要，主要由颌面囊基质——口鼻咽功能腔隙的扩大而引起。

第二，FMH 有助于解释面部的异常发育和一些临床现象。

咀嚼肌是一种重要的功能基质，它可影响相应骨单位的生长和发育。肌力的大小导致不同的面部形态和颌骨发育。临床研究发现，当咀嚼肌功能增强时，肌肉附丽处骨质沉积；而肌功能减弱时，则可能出现骨骼结构发育不足。如常见的高角开秴患

者往往肌力不足，而低角深覆殆患者往往肌力过大。此外，因创伤或感染导致颞肌麻痹时，也可见到喙突变小。Kilioridis 发现升颌肌群功能增强，导致面宽度增加，下颌骨呈水平生长型。Poikela 等发现咀嚼肌功能减弱及不对称的咀嚼活动均会影响面部的发育。

牙齿和牙槽骨作为一个功能颅成分，功能基质是牙齿，骨单位是牙槽骨。牙齿的存在决定了牙槽骨的生长。若某个牙缺失则相应部位的牙槽骨就会消失，全口先天缺牙的患者不会形成牙槽骨。所以，这些都证实了功能基质对骨单位的作用。

呼吸功能由鼻咽功能间隙的形态和大小决定。呼吸方式直接影响面部和牙列的发育。Linder-Aronson 等发现在因增殖腺肥大而鼻呼吸减少和口呼吸患者中，上牙弓狭窄和拥挤，下面高和总面高增加，呈长面型。骨性下颌前突的患者，经正颌手术后退下颌后，舌与舌骨并未完全随下颌一起后退，相反为了避免妨碍呼吸，与舌骨相连的组织向下甚至向前移动，这说明维持咽腔通气道（功能基质）的稳定是决定舌骨（骨单位）位置的关键。

第三，FMH 认为骨的生长是继发的，功能基质的发育是原发的，这为正畸矫治的可能性提供了理论依据。

Moss 对原发性生长的区域和继发性反应的部位进行了区分。前者可“引起”转移性生长，后者是由于转移性生长引起空间再定位后的反应。他认为在骨组织中没有生长中心，而是生长区，其生长是可调控的，因面为正畸学中正牙治疗和矫形治疗提供了直接依据。

几乎所有的正畸治疗手段都是渐成因素，且几乎所有的矫治器以及大多数治疗都起修复功能基质的作用。如在功能矫形治疗中，主要以改变功能基质的作用方式，如通过前伸下颌增强咀嚼肌的正常活动，或用颊屏解除异常肌肉刺激，建立正常的功能基质作用。而在正畸治疗中，主要通过改变牙齿这一功能基质，来刺激牙槽骨这一微骨单位的生长改建。所以，临床治疗中的这些渐成因素，是退过其最初的操作激发相关的渐成过程，反过来又由骨单位和功能基质引起组织适应性生长改建过程。

五、功能基质假说的局限性及其修订

最初，FMH 认为，形态发生的渐成控制是在宏观（大体解剖水平上）实验上的、以临床资料为基础的。因而它仅在大体解剖水平上，提供了对头部生长的动态的定性的叙述。这存在两个局限，即方法学局限和等级局限。经过最近的修订，在等级上，它从大体水平延伸到微观（细胞和分子）水平。并从多方面研究了渐成和遗传间的关系，以及功能基质在细胞和分子水平上的作用过程。

（一）方法学局限（methodologic constraint）

Moss 最初提出的 FMH 是用 X 线头影测量进行分析。这一技术是通过使用点力学技术（point mechanics technique）和任意参照系进行的宏观测量，是以结构为基础，设置基准平面和参考平面，进行线距和角度的测量，因而丧失了大量有用的信息，并且可能因基准平面和参考平面不稳定面影响研究的客观性和准确性。另外，X 线头影测量没有生物学功能基础，使形态和功能间缺乏有机的联系。

为克服这一局限性，Moss 等应用连续力学技术（continuum mechaniques），将颅面结构按功能划分为一定的有限元单元，计算出一段时间内单元的形状、大小和角度等的空间位置变化，定量地描述各功能单位的变化规律。由于它无需参考系，可独立计算各单元局部的形态变化，因而更为客观、准确地分析颅面生长和形态变化。同时，每个有限元单元都有相应的生物学功能，与功能基质的作用相对应，从面将形态和功能有机地结合起来。

（二）等级局限（hierarchical constraint）

FMH 主要从头影测量研究和对一些临床现象从大体解剖水平上进行解释，未能深入到细胞、亚细胞或分子结构域的加工和处理，以及骨组织对更微观水平的信号起反应的多细胞水平。所以，FMH 既不能描述外源性、渐成的功能基质刺激如何由单个骨细胞转换成调控信号，又不能描述各个细胞是如何进行通讯以产生相应的多细胞反应。

此外，在细胞和分子水平上，对骨适应的实验和理论研究几乎都只在单细胞、单分子或单基因水平，因此，其结果和所得出的假说通常也未延伸至

多细胞组织水平。

所以，这注定其作为一个联系外界渐成刺激与内在功能变化和相应组织生长改建的理论推断，缺乏相应的实验证据，因而只能停留在假说阶段。这些局限性一方面是由于当时在认识上存在不足，另一方面也是因为相关基础学科在理论和实验技术的限制。随着分子生物学和细胞生物学的深入发展，必将为FMH提供新的思想和证据，使之进一步完善和发展。

第三节 伺服系统理论

控制论（cybernetics）是研究生物与机器中关于信息的传递和处理，以及借助于信息传递和处理来实现控制的科学。它给生物学和生物医学科学带来一些新的、有益的概念。控制作用也成为生物体生理和病理过程中的一项重要研究内容。

Petrovic将控制论的概念和基本原理应用于颅面生长发育中的信息的产生、感受、传递和储存的生理过程中，提出颅面生长控制的伺服系统理论（servo-system theory），来解释颅面生长和功能矫治器的作用。

一、基本概念

1. 命令（command） 独立于反馈系统的信号，它影响控制系统的行为，但不受这一行为的变化的影响。如：全身激素中生长激素-生长介素（STH-Sm）、睾丸酮和雌激素等影响面部生长，但他们的分泌率不受颅面生长变化的影响，他们对颅面生长起“命令”的作用。

2. 参考输入（reference input） 作为比较标准的信号。它位于比较器之前，理想情况下，它应独立于反馈系统。

3. 参考输入元（reference input elements） 是建立命令与参考输入间的关系的成分。如：在颅面生长过程中，鼻中隔软骨，鼻中隔上颌系带，鼻唇肌及前颌骨和上颌骨等作为参考输入元，联系着STH-Sm与上牙弓的矢状位置间的关系。

4. 受控变量（controlled variable） 也就是系统的输出信号。下颌的（即下牙弓的）矢状位置是最好的例子。下颌和下牙弓的矢状位置是受上颌骨和上牙弓等的位置影响的输出信号。

5. 增益（gain） 系统增益是由输出除以输入。当增益大于1，则出现放大；当其小于1则减弱。根据Petrovic的研究，增益的基础值由遗传决定，但可由生长激素-生长介素和睾丸酮放大，或由雌激素减弱。

6. 反馈信号（feedback signal） 与参考输入相比较，反馈信号是受控变量的函数。在调控器或伺服系统中，其通常为负值。

二、伺服系统理论的主要内容

（一）Petrovic认为颅面生长及其控制过程非常复杂，在研究中应科学、合理地“减少”不能控制的变量数。

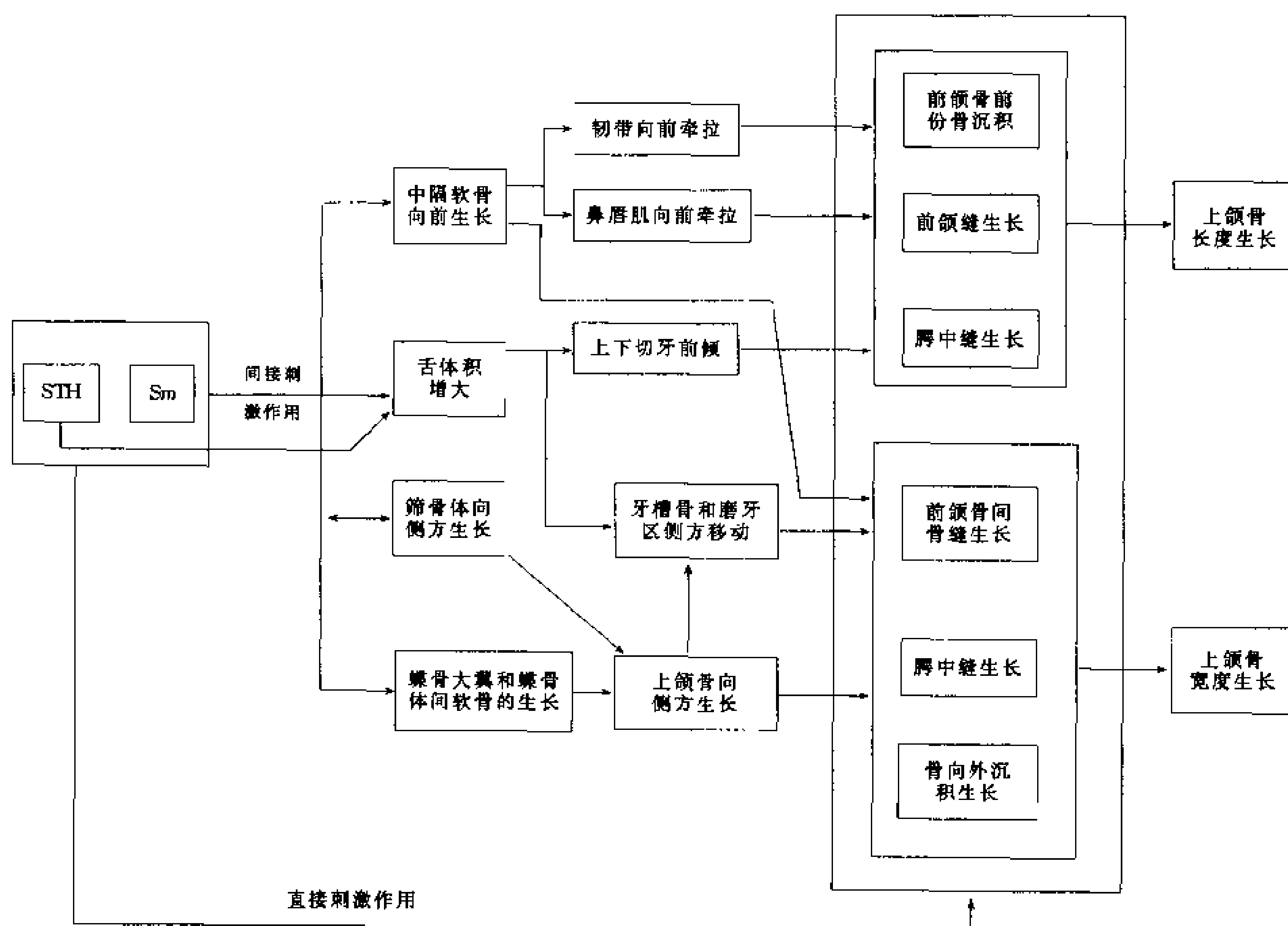
颅面骨骼的生长改建是一个复杂的过程，它受局部与全身因素的影响，是由上颌骨及上牙弓、下颌骨和下牙弓、𬌗、咀嚼肌及其相关结构等多个复杂成分结合而成，而其复杂程度远远超过其各成分生长、发育和改建过程的简单总和。这些成分各自受不同的因素影响，同时彼此间又相互影响。通过控制理论的一般原理，将其进行分类简化，使颅面生长控制过程更清晰。

（二）各种因素对面部骨骼生长的控制不仅通过简单的直接的“命令”，而且通过各种中继过程，如各种相互作用和反馈环，共同构成一个“伺服系统”(表2-4-1)。

根据胚胎发育、组织结构、钙化类型和对激素的反应，以及营养代谢等的差别，软骨可分为原发性软骨（primary cartilage）和继发性软骨（secondary cartilage)。原发性软骨，如长骨的骺板软骨，蝶枕联合、筛骨的软骨体、蝶骨大翼和蝶骨体间的软骨等，受生长激素和生长介素等全身激素的直接“命令”式控制，而不受任何局部“反馈链”的影响；继发性软骨，如髁突、喙突、下颌角软骨、腭中缝软骨、某些颅骨骨缝软骨和骨痂软骨，则不仅受全身激素的直接作用，而且受局部反馈因素的影响。

因而，在原发性软骨软骨中，矫形装置可以改变生长方向，但不能改变生长量。而继发性软骨以及骨缝的生长都是在个体发生和种系发生中继发形成的，不仅受STH和Sm的作用，而且在一定程

表 2-4-1　生长激素（STH）生长介素（Sm）控制上颌骨生长流程图



度上受局部因素作用。用适当的矫形和功能装置可调控继发性软骨生长的大小和方向。

除 STH 和 Sm 外，其他激素和体液因素的相互作用也可控制髁突软骨等的生长。这些因素包括：睾丸酮、雌二醇、胰岛素、胰岛素样物质、胰高血糖素、甲状旁腺素、降钙素、钙调素、PGE_2 及其他生长因子。另外，局部 cAMP 基础水平也影响颅面生长，它与成骨细胞和前成软骨细胞生长率间也存在着负相关。

局部作用机制还包括控制体系的反馈部分，它对细胞增殖有抑制作用，并包含了来源于局部的调控物：性质未知的限制骨骼形成细胞或前成软骨细胞增殖的信号、接触抑制型信号、cAMP、PGE_2 以及生长介素类物质。我们的研究发现，在髁突软骨局部既可产生生长因子，如胰岛素样生长因子Ⅰ（IGF-Ⅰ），参与对生长的调控，又可能由于局部外界因素（如机械力，电磁刺激等）的影响，改变一些激素和多肽生长因子在髁突软骨上的分布。在功能矫形力作用下，髁突软骨局部胰岛素、雌激素等全身激素，以及 IGF-Ⅰ和 TGF-β 等局部的多肽生长因子都有升高。

髁突切除后和患肢端肥大症，髁突生长的变化是局部和全身因素两种调控途径的典型表现。在切除下颌髁突后，由于消除了局部因素的作用途径，下颌骨的生长主要受全身因素的命令性作用，因而下颌骨生长不足；在后者由于全身内分泌失调，造成全身激素，主要是 STH-Sm 的作用大大超过局部控制系统的作用范围，故出现下颌生长过度。所以，全身因素对下颌骨的生长，乃至整个颅面的生长的作用，需通过局部介导，并受局部调控环路的制约。

（三）颅面生长伺服系统包括一系列过程，伺服系统的有效实施是通过牙弓间，即𬌗的逐渐变化而发生。

在伺服系统理论中，上颌及上牙弓的矢向位置作为下颌骨位置的参照标准，是控制论中的“恒变参考输入”（constantly changing reference input），而下牙弓的矢状位置是“受控变量”（controlled

variable)，二者间的“对抗作用”(operation of confrontation)，即𬌗关系，构成伺服系统中的“外周比较器”(peripheral comparator)。同时，位于中枢神经系统中的“中央比较器”(central comparator)参考下颌习惯性姿势位，形成咀嚼肌活动的感觉性兴奋印迹(sensory engram)。如果“外周比较器”和“中央比较器”探测到下颌骨与𬌗关系间的不调，则引发“偏离信号”(deviation signal)，修正咀嚼肌的活动，通过刺激盘后垫的往复运动，调节颞下颌关节的营养供应，引起相应部位的骨改建，调整下颌的位置和𬌗关系。翼外肌活性和盘后垫间的耦合，以及髁突软骨的细胞增殖速率和方向形成伺服系统的“增益”，通过这一增益值的变化决定了局部反馈环路的正负，从而及时调控下颌骨的生长。所以，下颌髁突软骨生长的速率和方向又是整个系统的输出部分。

以上构成了伺服系统理论的局部反馈环路，而其中许多成分受全身因素的命令性控制。

（四）大量研究结果验证和阐明了伺服系统理论

为证明伺服系统“比较器”在下颌生长变化中的作用，Petrovic等比较了有完整切牙和上下牙冠切断的生长期大鼠对STH的反应。在切牙牙冠切断的大鼠中，由于没有建立𬌗关系，注射STH后，下颌平面与髁突软骨内骨小梁长轴间的夹角（即Stutzmann角）未发现有明显的改变。此时，Stutzmann角没有受到𬌗的调控。在有完整切牙的大鼠中，由于有𬌗的调控，注射STH后，诱导发生“咬合跳跃”，结果，Stutzmann角开始打开，即下颌骨的生长发生改变。

研究表明，上牙弓的矢状位置由上颌长度的生长确定，而上颌长度的外源性生长是由STH-Sm、睾酮和雌激素的直接和间接双重作用引起。其中，直接作用主要发生在蝶枕软骨联合、鼻中隔软骨筛骨体及蝶骨大翼和蝶骨体间的软骨和颅面骨缝的生长上。STH-Sm的直接作用是通过这些部位的前成骨细胞和继发性软骨中的前成软骨细胞对局部因子的反应性增强和细胞增殖率增加上。间接作用是通过鼻中隔软骨的向前生长，鼻中隔前颌骨韧带和鼻唇肌骨对前颌骨前端的牵拉作为中介，来刺激上颌骨的生长。所以上颌骨长度的生长既有全身及局部激素的“命令”作用，又有鼻中隔软骨的生长的直接推动及鼻中隔-前颌骨韧带的牵拉这种局部因素的作用。

STH-Sm还影响下颌骨的生长方向和生长率的变化。翼外肌活性增高，诱发盘后垫活动增强，引起髁突等部位生长量和生长率增加和下颌旋转生长。

上下牙弓间的“对抗作用”（即外周比较器）调节面部骨骼的矢状方向的生长，以维持上下切牙、尖牙和磨牙间的良好的𬌗关系（咀嚼功能的稳定状态）。

翼外肌是连接功能矫治器作用与髁突生长改建的纽带。它不仅在调节姿势位和前伸位咬合时发挥了重要作用，还在各种影响髁突软骨生长调节作用中担负了决定性的共同连结作用（final common link)。Petrovic等切断或切除动物翼外肌，发现髁突成软骨细胞有丝分裂数减少，认为翼外肌功能丧失影响了髁突软骨的生长。Hinton用包埋电极的方法刺激翼外肌，发现髁突^{3}H-胸苷的掺入率显著增加，表明髁突软骨增殖活跃，进一步证实翼外肌活动影响了髁突的生长。但也有人认为这是由于切断翼外肌也同时中断了髁突的血供，因此可能引起暂时性的髁突软骨生长减弱。

咀嚼肌肌电活动变化的研究也发现：前移生长期猴的下颌时，翼外肌在功能活动和在姿势位时肌电均增加，4～8周达最高峰，随着时间延长，肌电活动逐渐降低。另外，组织化学研究结果显示大鼠翼外肌Ⅰ型纤维增加，Ⅱ型纤维减少。体外收缩性能分析发现翼外肌收缩时间延长，翼外肌张力活动增加。功能性前伸大鼠下颌后，翼外肌连续肌小节数目减少，表明翼外肌的解剖长度变短。说明改变下颌位置后，最先出现肌肉改变。

华西医科大学正畸教研室针对临床，作了大量动物实验。发现在功能矫形前伸大鼠下颌后，一些全身激素，如雌激素、胰岛素和甲状旁腺素等在血中的含量未发生明显变化，而在局部的分布出现明显升高。与此同时，局部的生长因子，如IGF-Ⅰ，TGF-β的分布和含量都增加，特别应注意的是，IGF-Ⅰ水平的升高是伴随着细胞中IGF-Ⅰ基因表达的升高。这说明髁突软骨的生长改建是受全身因素的影响，但它是通过局部环境的变化而引起。对此，我们对IGF-Ⅰ及其基因的表达进行了进一步的研究，发现同一髁突组织中，IGF-Ⅰ和IGF-Ⅰ

mRNA 的表达在时间和部位上都有所不同。IGF-Ⅰ mRNA 的表达早于 IGF-Ⅰ的表达，前者主要位于较成熟的细胞中，即成软骨细胞和成熟的软骨细胞，而后者主要位于较幼稚的前成软骨细胞中。这说明在髁突软骨中，IGF-Ⅰ及其基因表达在不同的细胞群中。IGF-Ⅰ及其 mRNA 在髁突中的分布规律这一差异，提示在同一组织内，通过转录合成 IGF-Ⅰ的细胞与它所作用的靶细胞是不同的细胞群。Petrovic 认为髁突软骨中功能性成软骨细胞发出“负反馈信号”，影响前成软骨细胞的增殖。因而，髁突软骨中 Sm-C 从基因表达到合成，分泌的过程，可能就是这一“负反馈信号”的传递过程。外界因素如功能矫形力等可通过这一过程影响髁突软骨的生长改建。

所以，髁突软骨局部合成和分泌 IGF-I 的能力可能介导了 STH-Sm 的直接的命令式控制作用，而且 IGF-Ⅰ的合成、分泌和发挥其生物学作用这一过程建立了局部反应的反馈环路，为生长伺服系统理论提供了有力证据。

第四节　颅面生长控制理论的发展与展望

上述各种生长控制理论和假说都企图阐明颅面生长的原理。它们是不同时代的产物，反映了当时科学发展的水平。最初人们认为颅面生长完全是由遗传因素决定，因而认为骨性畸形不能改变。随着后来逐渐接受了渐成作用的事实，以及对不同渐成因素的作用的研究方法的改进，成功地为功能矫形治疗找到了理论依据。但迄今为止，以上任何一种理论都不能全面、深入、彻底地解释颅面生长发育及其控制的所有问题。随着科学技术的发展，每种理论和假说都在以前研究的基础上，对原有内容进行修改，不断有所发展。

这些发展可表现在对遗传和渐成的进一步认识上。

随着分子生物学的迅猛发展，将为遗传学说提供了更多的证据。人类基因组计划的实施，使我们有可能找到编码颅面结构的基因，因而可以明确是哪些基因片段决定哪些颅面结构，为颅面生长控制的遗传学说找到直接证据。

同时，也正是由于分子遗传学的进步，使我们可以了解哪些因素可以通过哪些途径影响编码颅面结构的基因，反过来又为渐成因素的作用找到了遗传学证据，为渐成因素进一步从基因水平介入颅面生长控制提供了证据，并进一步弄清哪些部位更易受到渐成因素的影响，进而影响颅面结构的发育，将遗传和渐成有机地结合起来。

另一方面，颅面生长控制理论的发展还表现在对控制过程的细致入微的研究中。这包括控制因素对颅面结构的作用过程、渐成因素作用的信号转导以及相应的研究手段和方法的更新上。

所以，今后的颅面生长控制理论也许会使过去关于遗传和渐成的争论，变成环境如何，何时，在何处，以何种方式和在多大程度地影响和改变遗传，使之能更好地解释控制颅面生长发育的机制及影响生长发育的各种因素的作用。

（周　征）

参考文献

1. 张兴中，林久祥，傅民魁. 13～17 岁正常殆青少年下颌骨的生长发育纵向研究. 口腔正畸学，2000，7 (1)：4～8
2. 田杰，林珠，杭治时等. 女性前牙反殆颅颌面软组织侧貌生长发育的二维有限元研究. 实用口腔医学杂志，1999，15 (2)：142～143
3. 段玉贵，周秀坤，张丽敏等. 正常乳牙殆儿童牙弓的测量分析. 华西口腔医学杂志，1988，7 (1)：41～46
4. 张丽敏，周秀坤，段玉贵等. 乳牙牙冠宽度的测量分析. 中华口腔医学杂志，1989，24 (6)：382～383
5. 罗颂椒，陈安玉，蔡长银等. 正常儿童、青少年牙颌生长发育的测量研究. 华西口腔医学杂志，1984，2：129
6. 姜若萍. 评估青春生长迸发期的常用方法(综述). 口腔正畸学，1995，2(2)：77
7. 于晓惠. 正常人颅面部牙-骨骼-软组织结构，形态及生长发育的对比研究. 中华口腔医学杂志，1989，24：30
8. 曾金玲摘. 下颌角前切迹的深浅与颅面骨骼形态之间的关系. 口腔正畸学，1997，(4) 1：46
9. 叶凌，陈扬熙，娄新华. 正畸临床用身高体重曲线的研绘. 华西口腔医学杂志，1999，17 (2)：173～175
10. 叶凌，陈扬熙，熊国平. 口腔正畸临床体重标准生长曲线的绘制——四川省 32524 名汉族中小学生调查. 华西口腔医学杂志，1999，17 (3)：278～280
11. 陈扬熙，叶凌，熊国平. 正畸临床用身高体重标准曲线的绘制和应用. 口腔正畸学，1999，6 (2)：51～53
12. 张咏梅. 北京地区儿童颈椎生长发育的观察与骨龄测

定. 中华口腔医学杂志，1997，32(3):153
13. 罗家燕，林珠. 西安地区儿童骨龄和青春突增期关系的研究. 实用口腔医学杂志，1997，13(2):172～174
14. 樊明文. 口腔生物学. 人民卫生出版社，1995
15. 张春元，赖惠萍，胡国瑜. 正常中老年人和青年人的软组织X线头测量对比研究. 华西口腔医学杂志，1997，15(4):351～352
16. 张春元，赖惠萍，胡国瑜. 正常中老年人和青年人的软组织X线头测量研究. 华西口腔医学杂志，1997，15(3):226～227
17. 陈宜张主编. 分子神经生物学. 北京：人民军医出版社，1995. 1～20
18. D. 奥托森著. 吕国蔚等译. 神经系统生理学. 北京：人民卫生出版社，1987. 159～190
19. 魏书珍，张秋业主编. 儿童生长发育性疾病. 北京：人民卫生出版社，1996. 30～36
20. 李肇特，薛社普主编. 中国医学百科全书（13）组织学与胚胎学. 上海：上海科学技术出版社，1988. 57～61，290～294
21. 阎学军，林久祥. 正常殆替牙期腭生长变化的三维图像纵向研究. 中华口腔医学杂志，1999，34(2):96～99
22. 王翰章主编. 中国医学百科全书口腔分册. 上海：上海科学技术出版社，1980. 4～7
23. 王惠芸主编. 殆学. 北京：人民卫生出版社，1990. 12～25
24. 郑麟蕃等主译. 口腔医学的科学基础. 北京：人民卫生出版社，1984. 16～52
25. 罗颂椒主编. 当代实用口腔正畸技术与理论. 北京：北京医科大学中国协和医科大学联合出版社，1996
26. 傅民魁主编. 口腔正畸学. 第2版. 北京：人民卫生出版社，1994. 11～29
27. 成令忠主编. 组织学与胚胎学. 第4版. 北京：人民卫生出版社，1995. 272～275
28. 刘斌，高英茂主编. 人体胚胎学. 北京：人民卫生出版社，1996. 227～238，361～371
29. 段银钟，林珠主编. 口腔正畸生物学. 西安：世界图书出版公司，1994. 33～47
30. 郑麟蕃主编. 口腔组织病理学. 第2版. 北京：人民卫生出版社，1988. 46～68
31. 杨连甲等. 骨形成蛋白（BMP）的实验研究. 实用口腔医学杂志，1987，3(2):78
32. 周征，李小兵，郭宏铭等. 脉冲电磁场和功能矫形对大鼠下颌髁突IGF-Ⅰ表达影响的研究，临床口腔医学杂志，1999，15（1），10～11
33. 周征，罗颂椒. 大鼠下颌髁突软骨中IGF-Ⅰ及其基因的差异性表达. 华西口腔医学杂志，1998，16(2):164～165
34. 周征，罗颂椒. 功能矫形前伸大鼠下颌激活髁突胰岛素样生长因子Ⅰ基因表达. 中华口腔医学杂志，1998，33(6):369～371
35. 林久祥主编. 现代口腔正畸学——科学与艺术的统一. 第2版. 北京：中国医药科技出版社，1995
36. 罗颂椒，周征. 功能矫形前伸大鼠下颌后髁突IGF-Ⅰ表达变化的研究. 华西口腔医学杂志，1998，16(2):161～163
37. 徐芸主译. 口腔正畸学：现代原理与技术. 天津：天津科学技术出版社，1996
38. Moyer RE. Handback of orthodontics. 4th ed. Chicago. year book medical publisher. 1988
39. Proffit WR. Comtemporary of Orthodontics. St Louis: The CV Mosby Co, 1986
40. Backous DD. Assessment of pubertal maturity in hays using height and grip strength. J Adolesc Health Case, 1990, 11:497
41. Bookstein FL. On the cephalometric of skeletal change. Am J Co. 1986
42. Enlow DH. Facial Growth. 3rd ed. Philadephia: WB Saunders Co. 1990
43. Brodie AC. On the growth pattern of human head from the third month to the eigbth year of life. Am J Anat, 1941, 68:209
44. Sarnat BG. The orbit and eye: experiments on volume in young and audlt rabbits. Acta Cephthalmal Suppl (capenh), 1981, 147:1
45. Smith TD, Siegal MI, Mooney MP, et al. Formation and enlargement of the parpnasal sinures in normal and cleft lip and palate human fetuses. Cleft Palate-Crniofacial Journal, 1997, 34 (2):159
46. Björk A, Helm S. Prediction of the age of maximum pubertal growth on body height. Angle Orthod, 1967, 37:134
47. Long R, Greulich RC, Sarnat BG. Regional variations in chondrocyte proliferation in cartiginous nasal septum of the sowing rabbie. J Dent Res, 1968, 47:505
48. Love RG, Marray JM and Mamandras AH. Facial growth in males 16 to 20 years of age. Am J Orthod Dentofac Orthop, 1990, 97:200～206
49. Jamison JE, Bshara SE, Peterson LC. Longitudinal cbanges in the maxilla and maxillary mandibular relationship between 8and 17 years age. Am J Orthod, 1982, 82:217～230

50. Foley TF, Mamandras AH. Facial growth in females 14 to 20 years of age. Am J Orthod Dentofac Orthop, 1992, 101:148~254

51. Formby WA, Nanda RS and Curries GF. Longitudinal changes in the adult facial profile. Am J Orhtod Dentofac Orthop, 1994, 105:464~476

52. Israel H. Recent knowledge concerning craniofacial aging. Angle Orthod, 1973, 176:43

53. Lewis AB, Roche AF. Late growth change in the craniofacial skeleton. Angle Orthod, 1988, 8:127~135

54. Bishara SE, Ortho D, and Jakobsen JR. Longitudinal changes these normal facial types. Am J Orthod, 1985, 88 (6):466~502

55. Baume LJ. Ontogenesis of the human temporomandibular joint. I. Development of the condyles. J Dent Res, 1962, 41:1327

56. Furstman L. The early development of the human temporomandibular joint. Am J Orthod, 1963, 49:672

57. Moffett B. The morphogenesis of the temporomandibular joint. Am J. Orthod, 1966, 52:401

58. Van der Linden. Critical periods in the prenatal morphogensis of the human lateral pterygoid muscle, the mandibular condyle, the articular capsule, and medial articular capsule. Am J Orthod, 1987, 91:22~28

59. Alphonse RB. Morphogenesis in Sarnat BG. The temporomandibular joint: a biological basis for clinical practice. 4th ed. Philadephia: WB Saunders Co, 1992, 36~47

60. Ten Cate AR. Oral Histology-Development, Structure and Function. 4th nd, Missouri, Mosby-Year book, Inc, 1994. 120~146

61. Junqueira LC, Carneiro J, kelley RO. Basic Histology. 8th ed. Norwalk, Connecticut, A Simon & Schuster Company, 1995. 124~131

62. Buschmann MD, Hunziker EB, Kin YJ, et al. Altered aggrecan synthesis correlates with call and nucleus structure in statically compressed cartilage. J Cell Sci, 1996, 109:499~508

63. Monsonego E, Halevy O, Gertler A, et al. Growth hormone inhibits differentiation of avian epiphyseal growth-plate chondrocytes, Mol Cell Endocrinol, 1995, 114 (1~2):35~42

64. Ohlsson C, Nilsson A, Isaksson D, et al. Effects of triiodothyronine and insulin-like growth factor-Ⅰ (IGF-Ⅰ) on alkaline phosphatase activity, [^{3}H] thymidine incorporation and IGF-Ⅰ receptor mRNA in cultured rat epiphyseal chondrocytes, J Endocrinol, 1992, 135:115~123

65. Silberman M, Shurtz-Swirski R, Lewinson D, et al. In vitro response of neonatal condylar cartilage to simultaneous exposure to the parathyroid hormone fragments 1-34, 28-48, and 53-84 hPTH. Calcif Tissue Int, 1991, 48:260~266

66. Marks SC Jr, Popoff SN. Bonecell biology: the regulation of development, stucture, and function in the skeleton. Am J Anat, 1988, 183:1

67. Owen M. Bone cells: a review. Radiat Environ Biophys, 1980, 372:17

68. Bjork A. Variations in the growth pattern of the human mandible longitudinal study by the implant method. J Dent Res, 1963, 42:100

69. Bjork A. Prediction of mandibular growth rotation. Am J Orthod, 1969, 55:585

70. Bjork A and Skieller V. Facial development and tooth eruption. Am J Orthod, 1972, 62:339

71. Donald HE. The condyle and facial growth. In: Sarnat BG, Laskin DM. The temporomandibular joint: a biological basis for clinical practice. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1992. 48~59

72. Sarnat BG. Growth pattern of the mandihle: some reflections. Am J Orthod Dentofac Orthop, 1986, 90:221~233

73. Wright DM, Moffett BC. The postnatal development of the human temporomandibular joint. Am J Anat, 1974, 141:231~250

74. Ranly DM. Early orofacial development. J Clin Pediatr Dent, 1998, 22:267~275

75. David S. Carlson Growth of the temporomandibular joint. In: George A. Zarb. Temporomandibular joint and masticatory muscle disorders. St Louis: Mosby Co, 1994. 128~158

76. Charlier JP, Petrovic AG, Hermann-Stutzmann J. Effects of mandibular hyperpropulsion on the prechondroblastic zone of young rat condyle. Am J Orthod, 1969, 55:71~74

77. Easton JW, Carlson DS. Adaptation of the lateral pterygoid and superflcial masseter muscles to mandibular protrusion in the rat. Am J Orthod Dentofac Orthop, 1990, 97:149~158

78. Elgoyhen JC, Moyers RW, McNamara JA, et al. Craniofacial adaptation to protrusive function in juvenile rhesus monkeys. Am J Orthod, 1972, 62:469~480

79. Frankel R. The theoretical concept underlying the treat-

ment with functional correctors. Trans Eur Orthod Soc, 1966. 233～250

80. Freeland TD. Muscle function during treatment with the functional regulator. Angle Orthod, 1979, 49 (4): 247～258

81. Gianelly AA, Brosnan P, Martignoni M, et al. Mandibular growth, condyle position and Frankel appliance therapy. Angle Orthod, 1983, 53:131～142

82. Graber TM, Rakosi T, Petrovic AG. Dentofacial orthopedics with functional appliances. 2nd ed. St Lonis: CV Mosby, 1997

83. Hannam AG, Wood WW. Relationship between size and spatial morphology of human masseter and medial pterygoid muscles, the craniofacial skeleton and jaw biomechanics. Am J Phys Anthropol, 1989, 80 (4):429～445

84. Hinton RJ. Jaw protrusive muscles and condylar cartilage growth: effect of chronic stimulation. J Dent Res, 1989, 68:294

85. Hryschyn AW, Basmajian JV. Electromyography of the oral stage of swallowing in man. Am J Anat, 1972, 133:333～340

86. Ingervall B, Bitsanis E. Function of masticatory muscles during the initial phase of activator treatment. Eur J Orthod, 1986, 8:172～184

87. Kantomaa T. Effect of increased posterior displacement of the glenoid fossa on mandibular growth: a metholological study on the rabbit. Eur J Orthod, 1984, 6:15～24

88. Latham RA. Maxillary development and growth: the septo-premaxillary ligament. J Anat, 1974, 107:471～478

89. Li Xiaobing, Zhou Zheng, Luo Songjiao. Expression of IGF-Ⅰ and TGF-B_1 in the condylar cartilages of rapidly growing rats. Chinese J of Dental Research, 1998, 1 (2):52～56

90. Lund K. Mandibular growth and remodelling process after mandibular fractures. Acta Odont Scand, 1974, 32 (Suppl 64)

91. Manns A, Miralles R, Guerrero F. The chsnges in electrical activity of the postural muscles of the mandible upon varying the vertical dimension. J Prosthet Dent, 1981, 45 (4):438～445

92. McAlarney M, Dasgupta G, Moss ML, et al. Anatomical macroelements in the study of craniofacial rat growth. J Craniofac Genet Dev Biol, 1992, 12:3～12

93. McNamara JA, Carlson DS. Quantitative analysis of temporomandibular joint adaptations to protrusive function. Am J Orthod, 1971, 76:593～611

94. McNamara JA, Connelly TA, McBride MC. Histologic studies of temporomandibular joint adaptations. In: McNamara JA Jr, editor. Determinants in mandibular form and growth. Monograph 4, Craniofacial Growth Series. Ann Arbor: Center for Human Growth and Development, University of Michigan, 1975

95. McNamara JA, Moyers RE. Electromyography of the oral phase of deglutition in the rhesus monkey (macaca mulatta). Archs Oral Biol, 1973, 18:995～1002

96. McNamara JA. Neuromuscular and skeletal adaptations to altered function in the orofacial region. Am J Orthod, 1971, 64:578～606

97. McNamara JA. The independent functions of the two heads of the lateral pterygoid muscle. Am J Anat, 1973, 138:197～206

98. Miller AJ, Vargervik K, Chierei G. Electromyographic analysis of functional components of the lateral pterygoid muscle in the rhesus monkey (macaca mulatta). Archs Oral Biol, 1982, 27:470～480

99. Mills JRE. Clinical control of craniofacial growth: a skeptic's viewpoint. In: McNamara JA Jr, Ribbens KA, Howe RP, eds. Clinical alteration of the growing face. Monograph 14, Craniofacial Growth Series, Ann Arbor, Michigan: Center for Human Growth and Development, University of Michigan, 1983, 17～39

100. Moss ML, Rankow R. The role of the functional matrix in mandibular growth. Angle Orthod, 1968, 38:95～103

101. Moss ML, Salentijn L. The capsular matrix. Am J Orthod, 1969, 56:474～490

102. Moss ML, Salentijn L. The primary role of functional matrices in facial growth. Am J Orthod, 1969a, 55:566～577

103. Moss ML. A functional analysis of human mandibular growth. Am J Prosthet Dent, 1960, 10:1149～1160

104. Moss ML. Bone as a connected cellular network: modeling and testing. Ann Biomed Eng, 1991. 117～119

105. Moss ML. Genetics, epigenetics and causation. Am J Orthod, 1981, 80:366～375

106. Moss ML. Growth of the calvaria in the rat: the determination of osseous morphology. Am J Anat, 1954, 94:333～362

107. Moss ML. The functional matrix hypothesis revisited. I. The role of mechanotransduction. Am J Orthod Dentofac Orthop, 1997, 111:8～11

108. Moss ML. The functional matrix hypothesis revisited. 2. The role of an osseous connected cellular network, 221～226
109. Moss ML. The functional matrix hypothesis revisited. 3. The genomic thesis Am J Orthod Dentofac Orthop, 1997, 112:338～342
110. Moss ML. The functional matrix hypothesis revisited. 4. The epigenetic antithesis and the resolving synthesis. Am J Orthod Dentofac Orthop, 1997, 112:410～417
111. Moss ML. Twenty years of functional cranial analysis. Am J Orthod, 1972, 61:479～485
112. Pancherz H, Aneheus-Pancherz M. Muscle activity in Class Ⅱ, Division 1 malocclusions treated by bite jumping with the Herbst appliance: an electromyographic study. Am J Orthod, 1980, 78:321～329
113. Pancherz H. The Herbst appliance-its biologic effects and clinical use. Am J Orthod, 1985, 87:1～20
114. Petrovic AG, Stutzmann JJ, Gasson N. The final length of the mandible: is it genetically predetermined? In: Carlson DS, ed. Craniofacial biology. Monograph 10, Craniofacial Growth Series, Ann Arbor, Michigan: Center for Human Growth and Development, University of Michigan, 1981, 105～126
115. Petrovic AG. Postnatal growth of bone: a perspective of current trends, new approaches, and innovations. In: Dixon AD, Sarnat BG, editors. Factors and mechanisms influencing bone growth. Prog Clin Biol Res, 1982, 101:297～331
116. Proffit WR. Contemporary Orthodontics. St Louis: CV Mosby Company, 1986
117. Scott J. Cartilage of the nasal system. Brit Dent J, 1953, 95:37～43
118. Scott J. Growth of facial sutures. Am J Orthod, 1956, 42:381
119. Scott J. The growth of the human face. Proc R Soc Med, 1954, 47:91
120. Sessle BJ, Woodside DG, Bourque P, et al. Effect of functional appliances on jaw muscle activity. Am J Orthod Dentofac Orthop, 1990, 98:222～230
121. Skalak R, Dasgupta G, Moss ML, et al. The application of the finite element method to the analysis of craniofacial growth and form. Am J Orthod, 1985, 87:453～472
122. Stockli PW, Willert HG. Tissue reactions in the temporomandibular joint resulting from anterior displacement of the mandible in the monkey. Am J Orthod, 1971, 60:142～155
123. Thilander B, Filipsson R. Muscle activity related to activator and intermaxillary traction in Angle Class Ⅱ division Ⅰ malocclusions: an electromyographic study of the temporal, masseter and suprahyoid muscles. Acta Odontol Scand, 1966, 24:241～257
124. Van der Klaauw CJ. Cerebral skull and facial skull: a contribution to the knowledge of skull structure. Arch Neerl Zool, 1946, 7:16～37
125. Van der Linder. Facial growth and facial orthopedics. Quintessence Publishing Co Ltd. 1986
126. Van Limborgh J. A new view on the control of the morphogenesis of the skull. Acta Morphol Neerl Scand, 1970, 8:143～160
127. Van Limborgh J. The role of genetic and local environmental factors in the control of postal craniofacial morphogenesis. Acta Morphol Neerl Scand, 1972, 10:37～47
128. Weijs WA, Brugman P, Grimbergen CA. Jaw movements and muscle activity during mastication in growing rabbits. Anat Rec, 1989, 224 (3):407～416
129. Weinman J, Sicher H. Bone and bones: fundementals of bone biology. St Louis: CV Mosby Co, 1955
130. Woodside DG, Metaxas A, Altuna G. The influence of functional appliance therapy on glenoid fossa remodelling. Am J Orthod, 1987, 92 (3):181～198
131. 本吉满, 山崎俊恒, 井上贵一郎. 有限要素法(FEM)の成长分析人の应用に关する研究. 第3版. 头盖颜面の成长预测への应用にるいて日矫杂志, 1987, 36 (4):708～720
132. 本吉满, 山崎俊恒, 井上贵一郎. 有限要素法(FEM)の成长分析人の应用に关すみ研究. 第4版, tensor解析の三次元应用の有用法. 日矫杂志. 1989, 48 (5):521～534

第三篇

CHINESE STOMATOLOGY

口腔组织胚胎学

主编 贾问炬

作者 贾问炬

概　　述

口腔组织胚胎学是研究口腔各部分的胚胎发育及其组织结构的科学。因此，它是由两大部分组合而成的：第一部分为口腔胚胎学，第二部分为口腔组织学。两者均是口腔医学中的重要基础科学。

口腔胚胎学的研究范围，是从面颌部的发生开始至口腔各部分的发育完成。惟其中关于牙齿及其支持组织的发生、分化与发育完成，对于口腔医学来说，其实用意义尤为重要，因此，本篇对这方面的叙述也力求详尽。

口腔组织学着重于研究已发育完成的各种口腔组织的细微结构及其生理性能。但由于本门科学是在普通人体解剖学与组织学的基础上来进行研究的口腔医学专业课程，因此，有关一般组织如上皮组织、结缔组织、骨骼、肌肉、神经以及血管等的一般组织结构，在本篇中不再重复，或只在必要处作简略的叙述。对口腔及其有关的组织结构，则均予以详细论述。

第一章 牙体组织

牙体组织即牙齿的本身，包括牙釉质、牙本质、牙骨质和牙髓，前三种是已经矿化了的硬组织，后一种是软组织。

牙本质构成牙齿的主体，分布于牙冠和牙根。牙釉质覆盖在牙齿的冠部表面，牙骨质覆盖在其根部表面。牙齿中央有一腔，称为牙髓腔，牙髓腔内有牙髓组织，牙髓内的血管和神经组织通过狭窄的根尖孔与牙周组织相联系（图 3-1-1）。

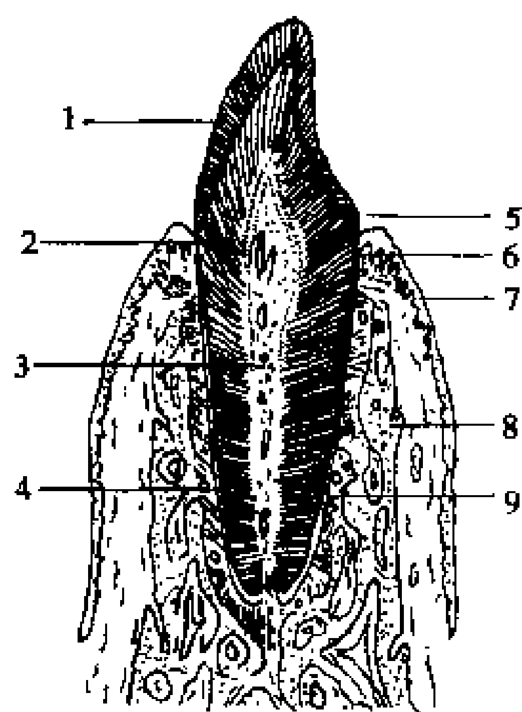


图 3-1-1 牙体牙周组织
1. 牙釉质 2. 牙本质 3. 牙髓 4. 牙骨质
5. 龈沟 6. 结合上皮 7. 牙龈 8. 牙槽骨
9. 牙周膜

第一节 牙 釉 质

牙釉质（enamel）覆盖于牙齿解剖牙冠表面，是牙体组织的一个重要组成部分，是一种坚硬的、无自主活动的结构，暴露于口腔之中。

一、釉质的物理化学特性

（一）物理特性

1. 硬度 釉质是人体中最坚硬的矿化组织，对于所有机械力的磨损，均具有较强大的抵抗力，这是由于釉质中含有大量的矿物盐，以及在其内部呈晶状体排列所致。釉质的硬度，若以动物体以外的矿物质相比，则介于磷灰石与宝石之间。但在人类的釉质中，其硬度与釉质本身的矿化程度有着十分密切的关系。由于釉质的硬度大，因而它本身亦同时具有脆性，尤其是在失去健全的牙本质基础时，更易于脆裂。

2. 色泽 釉质的颜色，一般是介于黄白和灰白色之间。在不同的牙冠上，釉质的颜色可有所不同，即使在同一牙冠上，也常因解剖部位的不同，其色泽也不完全一样。釉质的颜色所以不同，乃是由于其透明度不同所致。而透明度的高低与釉质本身的矿化程度密切相关。牙齿之所以呈现黄色，乃是釉质深面的牙本质的黄色透过釉质所呈现出来的一种现象。故黄色透露的多少，与釉质本身的透明度和硬度有着密切关系。釉质透明度大，则透露出牙本质的黄色就多，因而牙冠显示出色泽较黄，相反，若釉质显示不甚透明，则牙冠的色泽就会显得较白。

3. 厚度 牙齿釉质的厚度不匀，牙尖部最厚，向牙颈部逐渐变薄，似刀刃状。切牙的切缘处厚度约 2mm，在磨牙的牙尖处最厚，其厚度约 2.5mm 左右。

（二）化学组成

釉质是人体组织中矿化最高的组织，按重量计算釉质内无机盐占 96%，有机物和水仅占 4%；按体积计算，无机盐占 86%，有机物占 2%，水占 12%。釉质内的无机盐由羟磷灰石（hydroxyapatide）晶体组成。其分子式为 $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$。此外，在釉质的无机物中，还含有众多微量元素，如碳酸钙、磷酸镁和氟化钙等及少量的钠、钾、铁、铅、锰及锶等。

釉质中的有机物成分，迄今尚未完全明了。近期的研究发现，仅知其大部分是蛋白质及一些多糖成分。有研究者报告，在成熟的釉质内的蛋白质叫作釉蛋白（enamelin），其分子量较大，它与晶体表面牢固地结合在一起，几乎占据了晶体间的全部空间。在未成熟的釉质脱矿切片上，可见到这些有机物（参见第九篇）。

二、釉质的表面结构

（一）釉小皮

釉小皮（enamel cuticle）覆盖在新萌出的牙齿表面，系一层有机质薄膜，称为 Nasmyth 膜。此膜厚度约 0.5～1.5μm。它不仅覆盖在釉质表面，还覆盖在牙齿颈部的牙骨质的表面，故又称它为牙小皮（dental cuticle）。当牙齿萌出后，伴随咬殆面的牙小皮被磨掉。电镜下观察牙小皮的组织结构与粘膜上皮下的基板一样。它可能是成釉细胞在完成分泌物质的功能后产生的一种基板物质。

（二）牙面平行线

牙面平行线（perikymata）是指横过牙冠釉质表面的水平浅凹线纹。它们环绕牙齿，相互平行，此线在牙齿的唇颊面较为明显。乳牙釉质表面较少牙面平行线。有研究者认为，牙面平行线是芮氏线的外部表现。此乃牙齿呈节律性发育的现象，即釉质生长线达到牙齿表面的线纹。

（三）唾液薄膜

唾液薄膜（salivary pellicle）指牙齿刚萌出到口腔，与唾液接触几秒钟内在釉质表面形成的一层唾液薄膜，其厚度约 1μm。用机械方法将牙面磨光后，在极短时间内又会很快出现这层薄膜。它是唾液内的糖蛋白成分选择性地在釉质表面沉积而形成的。在电镜下观察染色标本，见该膜呈现深色的、无形态的结构，偶尔也可见呈层板状结构。不同的牙齿，不同部位的薄膜成分各不相同。口腔内的微生物选择性地粘附在此膜上，即形成菌斑（dental plaque），成为龋病和牙周病的发病基础。

（四）缩余釉上皮

缩余釉上皮（reduced enamel epithelium）是覆盖在釉质表面的薄膜，当牙齿萌出到口腔后，咬合面的缩余釉上皮被咀嚼运动迅速磨掉。其余部分参予龈牙结合的形成。但在窝沟等处，它可以存在相当长时间，对牙齿起一定保护作用。

（五）冠部牙骨质

冠部牙骨质（coronal cementum）是指冠部牙釉质已经形成，面牙齿尚未萌出时，有些牙面上的缩余釉上皮可能不完整，此时牙胚的牙囊结缔组织会在牙面上沉积牙骨质。牙颈部的缩余釉上皮常发生退端，此时在冠部的釉质表面上有牙骨质覆盖。

（六）窝沟

窝沟（fossas and fissues）是釉质发育过程中形成的。在牙面上，浅大的凹陷称为窝，细窄的凹陷称为沟。在正常情况下，窝沟的底部有釉质存在。窝沟开口处的直径和宽度一般均比常用的牙科探针尖还小，刷牙较难以清洁它。

三、釉质的组织结构

釉质由大量的矿物盐晶体组成，有机物成分很少。在脱矿切片下进行研究时，釉质所在的部位只留下一片空白。面此，对釉质的研究只能在 50～100μm 的磨片下进行。

釉质的基本结构是釉柱（enamel rod）。釉柱是一种细长的柱状结构，起自釉牙本质界，呈放射状，贯穿釉质全层，达到牙齿的表面。在窝沟处，釉柱由釉牙本质界向窝沟底部集中，而在近牙颈部，釉柱的排列近乎呈水平状（图 3-1-2）。釉柱自釉牙本质界至牙齿表面的行程并非完全呈直线，在近表面 1/3 釉柱较直，称为直釉柱；而内 2/3 则较弯曲，在牙齿切缘及牙尖处弯曲的釉柱更为明显，这种弯曲的釉柱，称为绞釉柱（gnarled enamel），或称螺旋釉柱。绞釉柱的组织学特征在临床上具有对抗磨切力强度的重要意义，咀嚼时不易被劈裂。

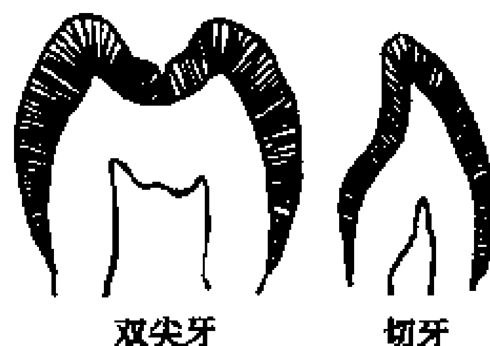


图 3-1-2 釉柱排列方向

釉柱的直径平均约为 4～5μm，但在不同的部位其宽度是各不相同的。近牙髓端的釉柱直径最小，而在近牙表面的釉柱直径则最大。

在光镜下观察釉柱纵断面磨片时，可见到有规律的横纹。扫描电镜下观察釉柱呈间断收缩状，横纹之间的距离约为 4μm。这可能与釉质发育期间基质呈节律性地沉积有关，两条横纹之间的距离即釉质基质每天沉积的量。釉柱横纹处矿化程度稍低，故当牙齿轻度脱矿时釉柱横纹显示较为明显。

光镜下观察釉柱的横断面呈鱼鳞状。电镜下见釉柱呈球拍状，它由一个近乎圆球形面体积较大的头部或体部和一个较为细长的尾部所组成（图 3-1-

3)。头部近船面方向，尾部靠近牙颈方向。在釉柱头部表面有一弧形清晰的周界称为釉柱鞘（enamel rod sheath)。每一个釉柱的头部紧密地插入邻近釉柱的头部与尾部的间隙之中。

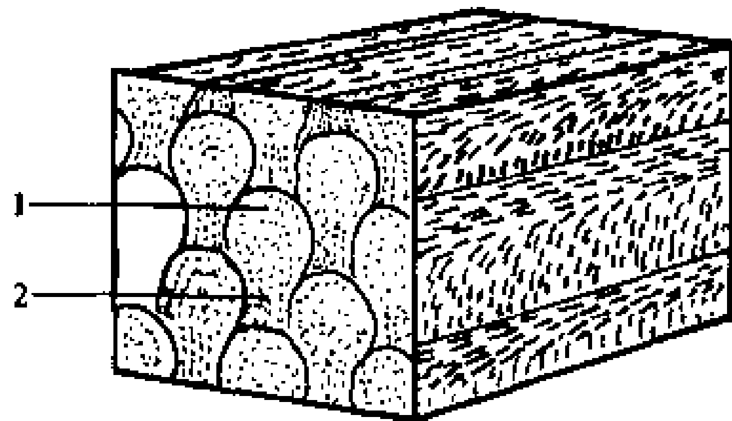


图 3-1-3 釉柱及晶体排列
1.釉柱头部 2.釉柱尾部

电镜下见釉柱是由众多有一定排列方向的扁六棱柱形晶体所组成。晶体平均宽度约 90nm，平均厚度约 30μm，晶体长度约在 160～1000nm 之间，每一个晶体的外面，均有一层有机物围绕。

釉柱的数目，据研究上颌侧切牙约有 500 万条釉柱，上颌第一恒磨牙约有 1200 万条釉柱，其余牙齿的釉柱数目则界于二者之间。

在光镜下，还可见到柱鞘（rod sheath）和柱间质（interrod substance）两种结构。目前用电镜研究发现，所谓釉柱鞘和柱间质仅是由于晶体排列方向的不同在光镜下产生的一种光学现象。

釉质是由成釉细胞形成的，每一个成釉细胞形成一个釉柱。但近期的釉质研究发现，每个成釉细胞参与 4 个釉柱的形成，每一个釉柱又由 4 个成釉细胞共同形成。

基质：在釉质中有机物仅占釉质总重量的 1% 左右。分布于羟磷灰石晶体之间。在柱鞘区有机物分布稍多，这些有机物相互连接呈网状。釉质中有机物成分的性质目前尚不十分清楚，据目前所知，在发育的釉质中有机物成分主要是成釉蛋白（amelogenins)；而在成熟的釉质中有机物成分主要是釉蛋白（enamelins)，其中一种为可溶性蛋白，一种为不溶性蛋白。可溶性蛋白多分布于晶体的间隙中，不溶性蛋白多分布于有机物集中处。

在釉质表面有一层约 30μm 厚的区域内，在形成时由于没有童氏突参与，因而该区域内没有釉柱结构，亦无微孔区存在，此区称为无釉柱釉质（rodless enamel)。

四、釉质中有机物集中的组织学现象

在釉质中有些部位矿化程度较差，而有机质则较为集中，在光镜下呈现出一些特殊的组织学图像，形态不同，命名各异，如釉质生长线、釉板、釉丛、釉梭等。这些部位由于其有机物含量较多，它们对保持釉质的营养以及与龋病的进展有一定关系。现将它们分述如下：

（一）釉质生长线

釉质生长线（incremental line）又称芮氏线（striae of Retzius)。在低倍显微镜下观察釉质磨片时，生长线呈褐色线条。在釉质纵磨片中，此线条自釉牙本质界向外，沿着釉质形成的方向，在牙尖处呈环行排列，近牙齿颈部逐渐呈斜行线。在釉质横磨片中见此线条呈同心状排列。其宽度和距离不等，约 20～30μm。当生长线到达牙表面时，即为釉面横纹，或称牙面平行线。此乃釉质发育过程中的间隙线。釉质生长线在发育不良的牙齿上更为明显。

电镜下观察发现该处晶体较少，且排列不规则，由于晶体排列方向的改变，以致孔隙增多，有机物质增加，呈褐色。

在乳牙和第一恒磨牙的磨片上，常可见一条明显的间歇线，称为新生线（neonatal line)。此乃由于乳牙和第一恒磨牙的釉质一部分形成于胎儿时期，一部分形成于婴儿出生以后。当婴儿出生时，由于内外环境和营养条件的变化，该部位的釉质发育一度受到干扰，因而形成一条加重的生长线，特称为新生线。电镜下观察新生线中晶体的密度减低。

（二）舒氏板

用落射光观察牙齿纵切磨片时，可见宽度不等的明暗相间的条纹，起自釉牙本质界，分布于釉质内的 4/5 处，改变入射光角度时可使明暗条纹发生变化，这些条纹称为舒氏板（Hunt-Shreder bands)。它是由于釉柱排列方向的改变而产生的。釉质表面的釉柱没有方向变化，故该处没有舒氏板的存在。

（三）釉板

釉板（enamel lemella）是一菲薄的叶板状结构，起自釉质表面，向釉牙本质界延伸，部分可伸入釉质

内、部分可伸入釉牙本质界内、部分可经釉质然后抵达釉牙本质界，最终延伸到牙本质内。在釉质的横切磨片上，釉板较清晰，釉板是一种纵向的缺损，里面充满了釉蛋白和来自口腔的有机物成分，此外，还有少量的矿物盐。由于釉板内有机物较多，所以在脱矿切片上亦可见到它。在釉质磨片上，釉板会与磨片制作中出现的人工裂隙相混淆，鉴别二者的方法是可用在盖玻片上脱矿的方法来加以区别，釉板在脱矿的标本中仍可见到遗留的有机物，而人工裂隙内则在脱矿的切片中无有机物残留。

（四）釉丛

釉丛（enamel tuft）起自釉牙本质界，进入釉质内，呈丛状，其高度达釉质厚度的 1/5～1/3。在磨片上，似草丛，磨片较厚时更明显。釉丛是一部分矿化较差的釉柱，其中含有机物，所以在脱矿的切片上亦能见到。这些矿化差的釉柱在不同的平面及不同方向重叠投射形成丛状的影像。釉丛与釉板一样，沿牙冠长轴延伸，故在横切面磨片上较多，纵切面上较少。釉丛的临床意义尚不清楚，可能它不是龋病的好发部位，但临床上龋病在釉牙本质界处有机物较多的区域扩散速度较快。

（五）釉梭

釉梭（enamel spindles）起自釉牙本质界，进入釉质中，末端膨大，呈梭形或纺锤形。在牙尖部较多见。釉梭是成牙本质细胞的胞浆突起在硬组织形成以前伸入成釉细胞之间而形成的。它的方向与成釉细胞一样，与牙本质垂直。由于釉柱的方向与成釉细胞形成一定角度，故釉梭也呈一定角度。在干燥的牙磨片中，釉梭内的有机物被分解，代之以空气，在透射光下观察，此空隙呈显黑色。

（六）釉牙本质界

釉质和牙本质相交不是一条直线，而是由许多小弧线相连而成，称为釉牙本质界（dentinoenamel junction）。此界呈贝壳状。小弧形的凹面向着釉质，凸面朝向牙本质，刚好与釉质的突起相适应。此结构在釉质脱矿切片上更清晰。电镜下观察釉牙本质界是一系列的嵴。此形态特征在于釉质与牙本质的接触面大大增加，使两者能牢固的接合在一起。电镜下观察亦可见到牙本质与釉质的晶体相互混杂。釉牙本质界在硬组织形成前就已出现了，它是成釉细胞与牙乳头之间的基底膜的证据。

釉板、釉丛、釉梭和釉牙本质界均是釉质内有机物比较集中的部位。

五、釉质的代谢

釉质是一种高度矿化的组织，其结构中没有细胞，也没有血液循环，其中含无机物 96%，所以有人认为它是一种完全没有生命的无机物。现今经组织化学研究证实，在釉质的各个部位都有有机物存在。在釉质内晶体间存在着微细的缝隙。同时，在釉丛、釉梭和釉牙本质界等处有机物分布较多，这样结构均构成了釉质内的营养通道。此外，采用落射光对新鲜的离体牙观察中，亦可见到完整的釉质表面有成滴的釉液从釉质内部向表面逸出。用放射性同位素试验研究证明，^{45}Ca、^{32}P 和氨基酸等均能由牙髓经牙本质到釉质，或从唾液进入釉质，并能很缓慢地移去。进入釉质中的同位素的量和机体的状况，如年龄、营养状况等有密切关系。氟离子能从釉质的表面吸收，而增强釉质的抗龋能力。以上的研究均表明釉质中存在着物质代谢。只是其代谢的能力很低，进行的速度缓慢而已。

六、釉质的增龄性变化

釉质是无细胞的组织，它一经形成之后就不能再发生修复和再生。随着年龄的增加，由于咀嚼运动而发生咬聆面和邻面釉质的磨耗（attrition），其结果是牙冠的垂直高度减少，邻面变平。

随着年龄的增加，牙齿表面的釉柱末端与牙面平行线逐渐变浅或消失。

随着年龄的增加，牙齿的色泽加深。这可能是有机物进入釉质所致，也可能是牙本质变色后透过釉质表现出来。

随着年龄的增加，釉质的渗透性逐渐减低，这是因为离子沉积，晶体变大，致使釉质内的孔隙变小所致。釉质内水分主要在孔隙内，所以水的含量亦随年龄的增加而逐渐减少。

随着年龄的增加，釉质表层内的氮和氟的含量增加，有机物含量亦在不断地发生变化。

第二节　牙　本　质

牙本质（dentin）构成牙齿的主体，它是一种有活力的组织，属于矿物化的、无血管的结缔组织。是由成牙本质细胞和细胞间质组成。冠部牙本

质外面有牙釉质覆盖、根部牙本质外有牙骨质覆盖。在牙本质中央的髓腔内充满牙髓组织。成牙本质细胞的胞体排在牙本质的牙髓面。它的胞浆突起在牙本质小管内穿行，故有研究者将牙本质和牙髓视为一个整体结构，称它们为牙本质-牙髓复合体（dentin-pulpcomplex）。从牙齿胚胎发育角度来讲，两者亦有着十分密切的关系。

一、牙本质的物理化学特性

（一）牙本质的物理特性

1. 硬度　牙本质是人体硬度仅次于牙釉质的矿化组织。其硬度比骨稍硬，脆性比牙釉质小，是一种富于弹性的组织。但乳牙和恒牙的牙本质硬度不一样，不同部位的牙本质其硬度亦不尽相同。

2. 色泽　牙本质颜色淡黄半透明。

（二）牙本质的化学组成

牙本质内含无机物约占总重量的 70%；有机物和水为 30%，其中有机物约占 20%，水占 10%。若按体积计算，则无机物、有机物和水分别为 45%、33%及 22%。随着年龄的增加，牙本质的矿物化程度逐渐增多，这种构成也在发生变化。无机物中主要仍以羟磷灰石晶体为主，但比牙釉质的晶体小，长度约为 100nm，宽度约为 3nm。其晶体大小与牙骨质中的晶体相似。每个晶体均由数千个羟磷灰石分子组成。其分子式为 $3Ca_3(PO_4)Ca(OH)_2$。除此之外，还含有少量碳酸盐、硫酸盐和磷酸盐。这些无机盐在新形成的牙本质中较多。牙本质内亦含有氟、铜、锌及铁等微量元素。

牙本质内的有机物成分主要是胶原，其次是蛋白多糖和胺基多糖。胶原是Ⅰ型胶原，形成胶原原纤维，约占牙本质重量的 17%左右，占牙本质有机物的 93%左右。胶原纤维主要分布在管间牙本质，而管周牙本质和成牙本质细胞周围却非常少。

二、牙本质的组织学结构

牙本质是由成牙本质细胞胞浆突起和牙本质小管及细胞间质所组成。成牙本质细胞的胞体位于牙本质的牙髓面，胞浆突起伸入到牙本质小管内，牙本质基质内的胶原原纤维排列成网状。

（一）牙本质小管

牙本质小管（dentinal tubules）贯通于牙本质全层。是一种管状小腔，在牙本质形成过程中形成。小管内充满了成牙本质细胞的胞浆突起和组织液。胞浆突起占据了本质小管的全长或部分，突起与管壁之间的空隙，为组织液所占据。牙本质小管自牙髓表面向釉牙本质界呈放射状排列，在牙尖部及根尖部牙本质小管较直，而在牙颈部小管则弯曲呈拉长的 S 形（图 3-1-4），近牙髓端的凸弯向着根尖方向。本质小管近牙髓一端管径较粗，其直径约 3～4μm，越向牙本质表面小管管径越细；近牙本质表面处约为 1μm，且小管数目稀疏。因此，牙本质在近髓端和远髓端每单位面积内牙本质小管数目之比约为 4∶1。



图 3-1-4　人切牙磨片观察牙本质小管行程，牙颈部呈 S 形

牙本质小管行进过程中有若干分支，与主管几成直角，分支小管的直径约为 1μm 或更小。分支小管内可有或无成牙本质细胞的胞浆突起。牙本质小管的末端分支常较多，根部牙本质的末端分支现象比冠部更多更明显。小管沿途分支彼此相互吻合，构成了复杂的网管结构。

在牙本质小管的外周，有一层菲薄的衬里，有机物含量较多，矿化不全。其中含有丰富的氨基葡聚糖，它对调节和抑制小管的矿化中起着重要的作用。

（二）成牙本质细胞突起

成牙本质细胞胞浆突起（odontoblastic processes）是胞浆的延伸，位于牙本质小管内。细胞体位于牙髓腔近牙本质内侧，排列成一排。在其整个行程中分出细小的小支伸入小管的侧支内，并与相邻的突起分支相联系。过去研究认为该突起延伸通过牙本质小管的全长，有的甚至穿过釉牙本质界，其末端膨大并被包埋在釉质内。近期有研究观察发现该突起只延伸至牙本质小管的近髓端的 1/3 或 1/2 区域内。

成牙本质细胞突起和牙本质小管之间有一小的空隙，称为成牙本质细胞突周间隙（periodon tobiastic space），间隙内含有组织液和少量有机物和胶原纤维，是牙本质内物质交换的主要通道。

（三）细胞间质

牙本质的细胞间质（intercellular substance）为矿化的间质，其中有很细的胶原纤维，主要为Ⅰ型胶原，纤维的排列大多与牙齿表面平行，与牙本质小管垂直，且彼此交织成网状。在牙齿冠部靠近釉质和在牙根部靠近牙骨质处最先形成的牙本质，其胶原纤维的排列与牙本质小管平行，且与表面垂直，矿化均匀。镜下观察呈现不同的外观，在冠部者称为罩牙本质（mantle dentin），厚约 10～15μm；在牙根部者称为透明层（hyaline layer）。在罩牙本质和透明层以内的牙本质称为髓周牙本质（circumpulpal dentin）。

牙本质的细胞间质中羟磷灰石晶体比釉质中的小，长约 20～100nm，宽约 2～3.5nm，呈针状或板状。这些晶体沉积于基质内，其长轴与胶原纤维平行。间质中的矿化程度并不是均匀的。由于其矿化程度的差异，在下列不同区域内命名各不相同。

1．前期牙本质（predentin）　在脱矿切片中观察牙本质时，在成牙本质细胞和矿化牙本之间有一层尚未矿化的牙本质，称为前期牙本质。在发育完成的牙较之未发育完成的牙，其牙本质形成慢。所以前期牙本质在前者较后者为薄，一般为 10～12μm 厚。苏木素-伊红（HE）染色呈粉红色。

2．管周牙本质（peritubular dentine）　在镜下观察牙本质的横断磨片时，可清楚见到牙本质小管周围有一圈过度矿化的牙本质，呈环形的透明带，构成牙本质小管的壁，称为管周牙本质。管周牙本质矿化程度高，内含胶原纤维少。在观察脱矿切片时，由于脱矿后该处结构消失，故在成牙本质细胞突起周围呈现出一环形的空隙。

3．管间牙本质（intertubular dentine）　指位于小管之间的牙本质。管间牙本质构成了牙本质的主体。其中胶原纤维较多，矿化程度较管周牙本质低。在磨片上，管间牙本质与管周牙本质分界较清楚。以往认为它是一种特殊的结构，称之为诺伊曼鞘（sheath of Neumann）。但在电镜下观察尚无法证实此鞘的存在。有研究报告指出：其对染色和酸、碱处理反应与两侧的牙本质不同，究其真正的性质目前尚不清楚。

4．球间牙本质（interglobular dentin）　牙本质的矿化是以小球的形式相互融合而形成的，矿化小球融合后成为充分矿化的牙本质。在牙本质矿化不良时，钙质小球融合不完全而出现一些未被矿化的间质，其中仍有牙本质小管通过，这些未矿化的区域称为球间牙本质。球间牙本质主要见于牙冠部近釉牙本质界处，沿着牙齿的生长线分布，大小不甚规则，其边缘多见凹形，酷似众多相接球体之间的空隙。

5．生长线（incremental line）　牙本质的形成也是周期性的，活动期和静止期相互交替，因此留下了生长发育线。生长线又称埃布纳（Von Ebner）线，是一些与牙本质小管垂直的间歇线纹。牙本质生长线在纵切磨片上观察比较清楚，冠部内 2/3 特别明显。牙本质的形成是从牙尖处开始有规律地成层进行。生长线有节律性的间歇即为每天牙本质沉积的厚度，约为 4～8μm。如果在发育过程中受到障碍，则形成加重的生长线，特称为欧文线（Owen line），用软射线观察时，此线纹处矿化不全。在乳牙和第一恒磨牙的部分牙本质在出生前形成，部分在出生后形成，二者之间亦有一条明显加重的生长线，其矿化程度较低，称为新生线（neonata line）。牙本质形成期的疾病和营养障碍亦会程度不同地在生长线上表现出来。

6．童氏颗粒层（granular layer of Tomes）　在牙齿纵剖磨片中观察牙齿根部牙本质透明层的内侧有一层颗粒状的未矿化带，称为童氏粒层。颗粒从釉牙本质界至牙根逐渐增多。过去认为它是一种矿化不全的牙本质，但在脱矿切片上和电镜下均观察不到此结构。近期研究表明，它可能是牙本质小管终末端呈环状膨大影像，或是小管末端弯曲所成的切面；也有认为是矿化不全所致。童氏颗粒层外周还有一层很薄的透明层，此层可能在牙本质与牙骨质的牢固粘结方面起重要作用，是上皮根鞘的产物。

7．罩牙本质（mantle dentin）　罩牙本质位于牙本质最外层，厚约 20μm，是刚刚分化出来的成牙本质细胞形成的一层牙本质，由基质和疏松排列的胶原原纤维组成，原纤维排列方向与牙本质小管平行，矿化程度稍低。

三、牙本质的神经分布与感觉

牙本质对外界机械、温度和化学刺激均有明显的反应。尤其是在釉牙本质界处非常敏感。关于牙本质内神经分布问题，由于组织学研究方法的困难，目前认识尚不一致。目前采用电镜观察研究显示，在前期牙本质和靠近牙髓端矿化的牙本质中的成牙本质细胞突周围间歇中有神经纤维分布，但在远离髓腔的矿化牙本质内是否有神经分布尚有争论。国内郑麟蕃等研究证明，不但前期牙本质、矿化牙本质间质和牙本质小管内部都有神经纤维分布，而且神经末梢可越过釉牙本质界。

牙本质的感觉极其敏锐，临床上仅表现为痛觉，但定位很不准确。牙本质内各部的敏感程度亦不尽相同，釉牙本质界处最敏感，牙髓有炎症时，其敏感度明显增高。

关于牙本质痛觉的传递的发生机制，科学家们提出了许多学说，其中主要的学说有以下三种：

1. 传导学说（transduction theory） 此学说认为牙本质细胞是一个受体，感觉可以从釉牙本质界通过成牙本质细胞突起至细胞体部，细胞体与神经末梢紧密相连，得以传导至中枢。

2. 流体动力学说（hydrodynamic theory） 流体动力学说是根据牙本质小管内有液体，认为这些液体对外界来的刺激有机械性反应，当牙本质内的液体受到冷刺激时，则由内向外流，受到热刺激时则由外向内流，这种液体的流动引起成牙本质细胞和其胞浆突起伸张或压缩，从而影响到其周围的神经末梢。

3. 神经传导学说（direct innervation theory） 此学说认为外界刺激直接作用于牙本质小管内的神经末梢，然后传导至中枢。

以上三种学说，各有其相应的证据，可以解释一部分现象，但都很难以单一种学说对所有现象作出令人满意而全面的解释。

四、牙本质的增龄和反应性变化

（一）牙本质的增龄变化

随着年龄的增加，牙本质在一生中不断沉积，使髓室和根管的容积不断变小变窄。老年人的根管会变得非常狭窄，有时甚至完全闭塞。随着髓室和根管容积逐渐减少，血流供应亦不断减少，牙髓内可发生各种退行性变化。此外，管周牙本质随着年龄的增加也在不断沉积，因此，牙本质小管逐渐变细，甚至完全闭锁，形成透明牙本质。

继发性牙本质：当牙齿发育至根尖孔形成时，牙齿发育即告完成。牙本质在牙齿发育完成后，一生中仍在缓慢不断地形成，这种后来形成的牙本质称为继发性牙本质（secondary dentin）（图 3-1-5）。继发性牙本质与根尖孔形成前形成的原发性牙本质之间常有一明显的分界线。在继发性牙本质中，牙本质小管数目略有减少，且稍显弯曲，有时呈波纹状。继发性牙本质分布于牙本质的整个髓腔表面，但在各个部位其分布是不甚均匀的。在磨牙和前磨牙中，髓腔顶部和底部的继发性牙本质比髓腔侧壁要厚。

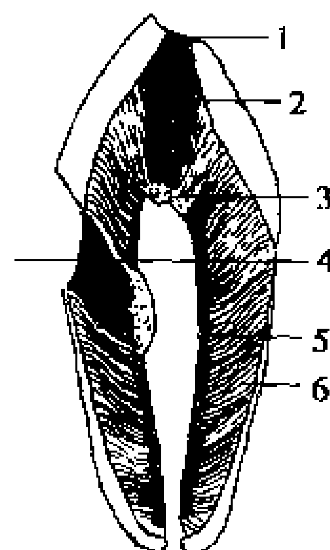


图 3-1-5 牙本质的增龄及反应性变化
1. 磨损 2. 死区 3. 修复性牙本质 4. 龋损 5. 继发性牙本质 6. 原发性牙本质

（二）牙本质的反应性变化

在龋病、磨损、酸蚀以及充填等因素的刺激下，牙本质即会产生相应的反应性变化。

1. 修复性牙本质（reparative dentin） 修复性牙本质亦称反应性牙本质（reaction dentin），或第三期牙本质（tertiary dentin）。当釉质表面因龋病、酸蚀、磨损等因素而遭受破坏时，深部的牙本质暴露，成牙本质细胞受到程度不等的损伤，这些受损伤的成牙本质细胞部分发生变性，部分细胞可继续形成牙本质。发生变性的细胞也可由牙髓深层的未分化细胞移向该处取而代之。在受损伤处相对应的牙髓壁上形成的牙本质以保护牙髓，这种新形成的牙本质即称为修复性牙本质。在修复性牙本质中，牙本质小管数目明显减少，有的区域内甚至小管数目很少或无小管可见。小管明显弯曲，其排列亦不规则。有时在修复性牙本质中，还可见到成牙本质

细胞被包埋在很快形成的牙本质间质之中，以后这些细胞变性，而在该处遗留一空隙，极像骨组织的骨陷窝，因此，又可称之为骨样牙本质（osteodentin）。修复性牙本质与原发性牙本质和继发性牙本质之间常由一条着色较深的线所分隔。

2. 透明牙本质（transparent dentin）　透明牙本质又称为硬化性牙本质（sclerotic dentin）。当牙本质受到外界刺激时，除了可形成修复性牙本质外，还可以引起牙本质小管内的成牙本质细胞突起发生变性，变性后有矿物盐沉着而使小管矿化封闭牙本质小管，这样可阻止外界刺激传入牙髓，这种矿化部分的牙本质，由于小管和周围间质的折光率没有什么差别，故在磨片上呈透明状，而称为透明牙本质。

3. 死区（dead tract）　当牙齿因磨损、酸蚀或龋病而使牙本质小管暴露时，小管内的成牙本质细胞突起逐渐变性、分解，小管内充满空气，在显微镜透射光下观察时，这部分牙本质呈黑色，称之为死区。此区的敏感度减低。这种改变多见于狭窄的髓角，因该区成牙本质细胞突起十分拥挤。死区的近髓端常有修复性牙本质形成。

在正常牙本质的干燥磨片中，由于成牙本质细胞突起的分解，变空的牙本质小管被空气所充满，亦可出现像死区一样的变化，但可以鉴别的要点是，在相对应的牙髓壁上，没有修复性牙本质形成。

第三节　牙　髓

牙髓（pulp）是牙体组织内唯一的软组织，位于由牙本质围成的髓腔内，牙髓内的血管、淋巴管和神经均通过根尖孔与根尖部的牙周膜相通连。牙髓是一种特殊的疏松结缔组织。牙髓可分为冠髓和根髓，髓腔的形态与牙齿的形态相似。

一、牙髓的组织学结构

牙髓是一种柔嫩的疏松结缔组织，它含有丰富的细胞、纤维和细胞间质。牙髓在发育过程中，细胞的数目和纤维的量不是恒定不变的。随着年龄的不断增长，成纤维细胞数量逐渐减少，而纤维的量却在不断增多。在胚胎时期和未成熟的牙髓中，细胞成分较多，在成熟的牙髓组织中，则纤维成分较多。同时，在发育完成的牙齿，细胞成分自冠部向根部递减，而纤维成分却递增。

牙髓组织的外周是特殊的牙本质生成区。从外向内，可分为如下几层，构成牙髓壁的组织结构：①成牙本质细胞层：位于牙髓壁的最外层，紧靠刚形成尚未矿化的前期牙本质；②乏细胞层：又称魏氏层（Weil zone），该层位于成牙本质细胞层的深面内侧，其组织学特征是此层细胞成分稀少，而有丰富的神经纤维，此层厚度约 25μm。乏细胞层在冠髓处较为明显，有研究者认为乏细胞层是成牙本质细胞移动置换区，因此，在牙本质迅速形成的初期阶段，此层不甚明显。③多细胞层（cell -rich zone）：该层位于乏细胞层的内侧，其组织学特征是此层成纤维细胞特别丰富，其形态多数为星形的成纤维细胞，少量呈梭形。此外，该层内还有较多的未分化的间充质细胞。④牙髓核心（pulp core）：或称牙髓本区。此层位于多细胞层的内侧，该区细胞丰富，有较大的神经、血管。

（一）细胞

1. 成纤维细胞（fibroblast）　成纤维细胞是牙髓细胞成分中的主要细胞，故又称为牙髓细胞。细胞多数呈星形，少量呈梭形，有胞浆突起相互连接，胞核染色深，胞浆淡染、均匀。电镜下观察该细胞有丰富的粗面内质网和线粒体，以及发达的高尔基复合体等，表明此细胞合成胶原的功能很活跃。

成纤维细胞在牙髓组织内的分布不均匀，在牙髓冠部成牙本质细胞内侧约 25μm 的区域内缺乏成纤维细胞的分布，而此区富含神经纤维。乏细胞层内侧，成纤维细胞密集，称为多细胞层，多细胞层内侧细胞分布比较均匀，称为牙髓本区。

2. 成牙本质细胞（odontoblast）　成牙本质细胞体位于牙髓周围与前期牙本质相接处，排列成较为整齐的一层，细胞呈柱状或高柱状。胞核卵圆形，位于细胞的基底部。在细胞的顶端有一细长的胞浆突起，突起位于牙本质小管内。成牙本质细胞之间有缝隙连接、紧密连接和中间连接。电镜下观察可见在靠近胞核的基底部有粗面内质网和高尔基复合体，在顶部细胞浆内粗面内质网丰富。在牙本质形成活动期，细胞内高尔基复合体显著，粗面内质网丰富，线粒体分布于整个胞浆内，并可见空泡。

在整个牙髓中，由于解剖部位的不同，成牙本质细胞的形状并非完全一致。在冠髓区为高柱状细胞，在牙根中部逐渐移形为立方状细胞；在接近根尖部的牙髓组织中，成牙本质细胞呈扁平状。

3. 组织细胞（histiocyte cell） 牙髓内的组织细胞的形态不规则，有短而钝的胞浆突起，胞核小而圆，染色深。组织细胞通常位于小血管及毛细血管周围。在牙髓出现炎症时，组织细胞胞浆内有颗粒及空泡，胞核增大有明显的核仁可见，它可移至炎症区转变为吞噬细胞。

4. 未分化的间充质细胞（undifferentiated mesenchymal cell） 未分化的间充质细胞比成纤维细胞小，但形态相似，胞浆突长而不明显。在受到刺激时，它可以分化成结缔组织中任何一种细胞，在炎症中它可以形成巨噬细胞。当成牙本质细胞消失时，它可以移向牙本质壁处，分化成成牙本质细胞，继而形成牙本质。

（二）纤维

牙髓间质内的纤维主要是Ⅰ型和Ⅲ型胶原纤维和嗜银纤维，而弹力纤维仅见于大的血管壁上。胶原纤维在间隔64nm处有典型的横纹，纤维交织成网状。嗜银纤维即网状纤维，分布于牙髓细胞之间，为一些较为纤细的纤维，在通常的苏木素和伊红染色（即HE染色）中不能显示，只有在应用硝酸银染色时才能显示出呈黑色。在牙本质形成的初期，在牙髓边缘聚集成粗大的纤维束，称为科尔夫纤维（Korff fiber）。

在刚形成的牙齿中，胶原纤维主要分布在前期牙本质、血管壁和神经外膜。年轻牙髓中的胶原纤维分布较为弥散，老年人牙髓中的胶原纤维除网状分布外，还可出现束状分布。

（三）基质

牙髓中的基质是致密的胶样物，呈胶状和细丝状，其中主要由蛋白多糖复合物组成。在发育早期牙髓基质中含有较丰富的硫酸软骨素A、软骨素B和透明质酸。基质支持着细胞并在营养物质和代谢产物的转运中起介质作用。衰老和疾病会使基质成分发生改变，干扰这个转运工作，使代谢发生变化，从而削弱了细胞功能。

（四）血管、淋巴管及神经

1. 血管 牙髓内血管丰富，血管来自上下颌骨的牙槽动脉分支，它们经过根尖孔和侧支根管口进入牙髓，称为牙髓动脉，沿牙髓中轴前进，沿途分出若干小支，最后在成牙本质细胞附近形成一稠密的毛细血管丛，然后，毛细血管后的小静脉将血引流至与牙髓动脉伴行的静脉内，出根尖孔进入牙槽静脉。

牙髓中血管最大的动脉直径为50～100μm，与机体其他部位的小动脉相等。这些动脉内膜为扁平或立方状的内皮细胞，中膜有1～3层平滑肌细胞，外膜为少量的胶原纤维。小动脉直径为20～30μm，中膜有1～2层平滑肌细胞。外膜与细胞间质的纤维相融合。末梢动脉位于牙髓边缘，直径为10～50μm，在内皮细胞外仅有一层平滑肌细胞围绕。毛细血管直径为8～10μm，仅见一层内皮细胞。静脉直径为100～150μm，较动脉直径大，管壁较动脉不规则。显微镜下观察与同样大小的动脉相比，其静脉管壁较薄，内皮细胞扁平，胞浆不突向腔内，中膜为1～2层平滑肌细胞，在牙髓中较小的静脉中该层不完整或缺乏，且一般无外膜。

2. 淋巴管 牙髓中淋巴管较小，且常与血管、神经伴行。淋巴毛细管起于牙髓表面，合成较大的小淋巴管，经牙髓腔中部，穿过根尖孔与牙龈、牙周膜的淋巴管丛吻合，牙髓淋巴管最后汇入淋巴结。前牙注入颏下淋巴结；后牙注入颌下和颈深部淋巴结。淋巴管腔内无红细胞，只有淋巴细胞。牙髓的淋巴管在一般组织学上不易与毛细血管相区别。

3. 神经 牙髓内神经很丰富，神经来自上下颌牙槽神经的分支伴随血管自根尖孔进入牙髓，然后分成众多细小的分支。进入牙髓的神经大多数是有髓鞘神经，传导痛觉；少数为无髓鞘神经，系交感神经，它可调节血管的收缩和舒张。髓角区的神经纤维和末梢比其他各部都多。牙髓神经进入牙根管后，至髓室神经纤维分散呈放射状至成牙本质细胞层，在紧靠多细胞层外，神经纤维形成网状，称为神经壁层（parietal layer of nerves），或称为Raschkow丛。自此层经轴突通过多细胞层和乏细胞层，止于牙髓-牙本质界处的成牙本质细胞突起之间或牙本质小管内。神经末梢呈圆或椭圆形膨大，与成牙本质细胞膜紧密相连，为感受器。

牙髓内的神经在受到外界刺激后，常反应为痛觉，而不能区分冷、热、压力或化学等感觉，可能与牙髓内缺乏特殊的感受器有关。此外，牙髓神经

还缺乏定位的能力，故牙髓炎患者往往不能正确指出痛牙的部位。因此，临床上要特别谨慎。

二、牙髓的功能

牙髓的功能，可分为诱导、形成、营养、感觉、修复等方面的功能。

1. 诱导功能（indutive）　牙髓始基可诱导口腔上皮分化为牙板，形成成釉器，并进一步诱导成釉器的发育，形成牙齿。

2. 形成功能（formative）　牙髓始基分化出成牙本质细胞，形成牙本质。

3. 营养功能（nutritive）　牙髓不仅是形成牙本质的器官，亦是牙齿的重要营养器官。牙髓通过牙本质小管及成牙本质细胞突起，不断供给牙本质的营养，还通过釉牙本质界供给釉质的营养。釉质在牙齿萌出后，仍保持着生活的物质，其内部仍有物质代谢，这均与牙髓的作用有着密切关系。

4. 感觉功能（sensitive）　牙髓是一种感觉非常锐敏的器官，牙髓内的感觉神经对冷、热、切割，压力和化学等因素的刺激均可引起敏锐的痛觉反应。

5. 修复功能（reparative）　牙髓是疏松的结缔组织，具有修复再生的能力。成牙本质细胞在牙本质受到损伤时发生修复反应。当所受的刺激是慢性的，不太严重时，病损牙髓端可有修复性牙本质的形成。牙髓内的组织细胞，未分化间充质细胞在牙髓受到损伤或炎症破坏时，它们可转变成具有吞噬作用的巨噬细胞发生修复反应。

三、牙髓的增龄变化

牙髓组织随着年龄的增加，细胞数量逐渐减少，细胞体积变小，细胞器亦逐渐减少。成纤维细胞内胞浆较少，胞浆突起细长，线粒体和粗面内质网减少。

随着年龄的增加，牙髓内纤维成分增多，牙髓活力降低，逐渐发生各种退行性变，牙髓内发生营养不良性钙化，可有髓石（pulp stone）形成。髓石多发生在冠髓。有的髓石内可见牙本质小管，称为真髓石（true denticles），有的髓石呈同心圆状成层排列的钙化团块，称为假髓石（false denticles）。按照髓石所在的部位不同，又可将髓石分为游离髓石（free denticles），附着髓石（attached denticles）和包埋髓石（embedded denticles）。在根髓内，以弥散性钙化（diffuse calcifieation）为主。弥散性钙化均是一些不规则而较小的钙盐针状体，沿根髓的胶原纤维束或血管排列。

随着年龄的增加，根管内继发性牙本质的不断形成，根管管径越来越狭窄，根尖孔亦逐渐变小。

第四节　牙　骨　质

牙骨质（cementum）是覆盖在牙根表面的矿化的硬组织，在牙颈部较薄，在根尖区和磨牙根分叉处较厚。从解剖学观点来看，牙骨质是牙体组织。但从功能来看，它则属于牙周组织，因为牙周膜的胶原纤维牢固地附着在牙骨质和牙槽骨上，使牙体与牙周组织紧密相连。在釉牙骨质交界处，牙骨质薄如刀刃，约有 20～50μm，越靠近根尖部越厚，到根尖部厚达 150～200μm。随着年龄的增加，老年人在釉牙骨质界处的牙骨质厚达 130μm，根尖区则厚达 600μm。

一、牙骨质的物理特性及化学组成

（一）牙骨质的物理特性

1. 牙骨质的硬度　牙骨质的硬度稍低于牙本质，其硬度与骨组织相似，为牙体三种矿化组织中硬度最小的一种组织。

2. 牙骨质的色泽　牙骨质的色泽呈淡黄色，比牙本质稍淡，所以牙骨质的色泽介于釉质与牙本质之间。活体染色实验证明：牙骨质具有一定的渗透性，不过其程度稍有差异。一般来讲，无细胞性牙骨质渗透性较小，含细胞牙骨质的渗透性较大。

（二）牙骨质的化学组成

发育完成的牙骨质，其中含有无机物重约 45%～50%，有机物和水约 50%～55%。无机物的主要成分是钙和磷，以羟磷灰石的形式存在。此外，还有许多微量元素。牙骨质内氟的含量较其他矿化组织为高，且随着年龄增加而逐渐增高。牙骨质暴露时氟含量非常高。有机物成分中主要是胶原和蛋白多糖。牙骨质内的胶原与牙本质内的胶原很相似，相互交织形成纤维网。但蛋白多糖的成分还不十分清楚。

二、牙骨质的组织学结构

牙骨质的组织学结构与密质骨相似，由细胞和矿化的细胞间质组成。细胞位于陷窝内，并有增生沉积线。牙骨质内无哈弗管，亦无血管和神经。

（一）细胞

牙骨质细胞呈卵圆形，周围有许多细长的胞浆突起，亦有分支、突起多数向着牙周膜方向，借以从牙周膜中吸收营养，邻近的牙骨质细胞突起相互吻合。细胞体在间隙中占据的空隙称为陷窝，胞浆突起占据的空隙称为微管。在牙齿磨片中，由于细胞被破坏、消失，故在显微镜下观察只见有陷窝与微管。

电镜下观察见深部牙骨质细胞胞浆内含有少数的细胞器。内质网扩张，线粒体稀少，表明此区的牙骨质细胞正处在退变之中。再深部的牙骨质细胞变性更加明显或细胞消失，陷窝变空。

牙骨质细胞在矿化的间质中的分布是不均匀的。根据间质中有无牙骨质细胞的分布，可将牙骨质分为无细胞牙骨质和有细胞牙骨质两类。

1. 无细胞牙骨质（acellular cementum） 无细胞牙骨质，紧贴于牙本质表面，自牙颈部到近根尖1/3处。主要由牙骨质层板构成，而无细胞。根尖的1/3处，往往缺如，该区完全由细胞性牙骨质分布。

2. 细胞性牙骨质（cellular cementum） 细胞性牙骨质常位于无细胞性牙骨质的表面，但在根尖区可以是全部为细胞性牙骨质分布，牙根冠方即牙颈部则往往全部为无细胞性牙骨质为主分布。细胞性牙骨质和无细胞性牙骨质也有时交替排列。

细胞性牙骨质内有许多陷窝，陷窝还放射发出众多微管，与邻近陷窝发出的微管相连，形成一个错综复杂的网管系统，与骨组织相似。但牙骨质内的陷窝数量较少，相距较远，且大小不一，分布不均匀。

（二）细胞间质

牙骨质内的细胞间质由纤维和基质所组成。胶原原纤维占据了纤维基质中有机成分之大部分。纤维主要是成牙骨质细胞产生的胶原纤维。纤维排列的方向与牙根面平行。另一些纤维则由牙周膜的主纤维而来，包埋在牙骨质中的牙周膜主纤维称为穿通纤维或沙比纤维（perforating fibers or Sharpey fibers）。这些纤维与牙根表面垂直并穿插于其中。

（三）釉牙骨质界

釉牙骨质界（cemento-enamel junction）系指釉质和牙骨质在牙颈部的连接，其相连的形式有以下三种：即约有60%是牙骨质有少量覆盖在牙釉质上；约有30%是釉质和牙骨质端端相连，还有约10%左右是二者不相连，该区牙本质直接暴露，这是由于该区上皮根鞘破坏较晚，从而阻碍了根部牙本质与牙囊的接触，因而该处没有牙骨质的形成。在后一种情况下，一旦牙龈萎缩，暴露的牙本质即发生过敏症状。

（四）牙本质—牙骨质界

牙本质—牙骨质界（dentinocemental junction）为在根部牙本质和牙骨质紧密结合的一较平坦的线。无细胞性牙骨质与牙本质的分界清晰，而细胞性牙骨质与牙本质的分界则较模糊。恒牙的根部牙本质表面较光滑，乳牙的牙本质牙骨质界则常呈贝壳状。无论在什么情况下二者的附着均相当牢固，尽管这种附着的性质尚不十分清楚。在电镜下观察是牙本质的胶原原纤维束比较散乱，而牙骨质内的胶原原纤维却排列得较有规律。二者的胶原原纤维均相互绞绕。有时，在磨牙和前磨牙的根尖2/3处，可见牙本质和牙骨质之间有一层结构，称为中间牙骨质（intermediate cementum），它既无牙本质的特点，又无牙骨质的特征。它可能是牙本质或牙骨质的基质迅速沉积时陷入的赫特威上皮根鞘细胞。它有时是连续的一层，有时则是断断续续的。在切牙和乳牙中此结构却十分罕见。

三、牙骨质的生物学特性

牙骨质的矿化基质呈层板状排列，在其陷窝内有牙骨质细胞，与骨骼组织相似。但牙骨质内没有血管，且牙骨质细胞的分布亦不像骨骼组织内的骨细胞那样规则。在生理情况下，骨骼组织是不断地既有骨的吸收，又有新生的现象，而牙骨质则只有新生。但在乳牙脱落或牙根有了病变，如根尖的炎症或创伤时，则可导致根尖部牙骨质发生吸收，甚至吸收还可波及到达牙本质。正常情况下，牙骨质是不出现吸收的，只会逐渐增厚。因此新的牙骨质的沉积也是牙齿逐渐衰老的标志之一。

由于牙骨质一生中有不断新生的特点，因此，牙周膜纤维可因牙齿功能的需要发生改变和更替，

新形成牙周膜纤维由于有新的牙骨质增生而得以附丽至牙齿，替代老的纤维。同时，由于牙骨质的不断新生，所以具有其修复和补偿的功能。如牙齿的切缘和𬌗面受到磨损时，可以由于根尖部牙骨质的继续沉积而得到补偿。此外，当牙根表面有小范围的吸收或牙骨质折断时，均可由新的牙骨质沉积而修复。在牙髓病和根尖病治疗后，牙骨质还能新生并覆盖根尖孔，重建牙体与牙周的连接关系。在重建修复中形成的牙骨质可以是细胞性或无细胞性的，亦可以是二者皆有之。

四、牙骨质的功能

牙骨质在功能上应归属于牙周组织的一部分。牙周膜的胶原纤维包埋在牙骨质和牙槽骨内，将牙齿固定在牙槽窝内。从量的方面讲牙骨质尽管是牙体三种矿化组织中最少的一种，但它对牙体的功能，却具有极其重大的作用。

1. 牙周膜纤维的附丽　牙骨质为牙周膜主纤维附丽的地方。牙周膜主纤维一端包埋于牙骨质中，而另一端则包埋于牙槽骨之中，如此将牙齿悬吊于牙槽之中，以承担咀嚼功能。

2. 龈的附丽　牙龈组织的一面附丽于牙骨质上，与牙齿颈部密切相连。

3. 牙根面的覆盖　牙骨质覆盖于牙根的外表，使不规则的根部牙本质面成为平滑的表面，同时并有保护牙本质的作用。

4. 牙根折断时的包围及愈合作用　若牙根折断，新生牙骨质能包围牙根的断面以及折断的碎片。若折断面较接近，可因牙骨质的增生而愈合。

5. 吸收的补偿　若根部因吸收而致牙骨质和牙本质出现缺损时，当吸收的原因消失以后，则有新生的牙骨质予以增补。

6. 根尖孔的封闭　当牙髓组织坏死或髓腔充填后，根尖孔已无血管和神经穿过时，此种无髓牙的根尖孔常可由增生的牙骨质予以封闭。

（贾问炬）

第二章 牙周组织

牙齿周围的组织统称为牙周组织，含有牙龈、牙周膜和牙槽骨。从广义的功能上来讲，牙骨质亦是牙周组织。因此，牙周组织是由两种矿化的硬组织（牙骨质和牙槽骨）和两种软组织（牙龈和牙周膜）所组成。从胚胎发育的角度来看，它们均起源于牙囊，属于中胚层。牙周组织作为一个整体起作用。通过纤维组织将牙齿与颌骨的牙槽突联接在一起，有效地抵御牙齿在行使正常功能时所承受的力量，保证牙齿能尽快地回复到原位置。牙龈是环绕牙颈部的组织，上皮部分将支持组织与外界环境分开。龈牙结合在维持牙齿支持组织的健康上起着重要的作用。

第一节 牙 龈

牙龈（gingiva）是覆盖在牙槽突边缘及牙颈部的口腔粘膜组织，色泽呈粉红色，组织特性是坚韧而微有弹性，且是固定而不能移动的一种口腔组织。在口腔前庭和下颌舌侧面，借粘膜牙龈界与红色的牙槽粘膜相连续，二者之间有明显的扇弧状分界线，称为膜龈联合。但在腭部牙龈与腭粘膜的分界线则很不明显。牙龈可分为游离龈、附着龈和牙间乳头三个部分（图 3-2-1）。

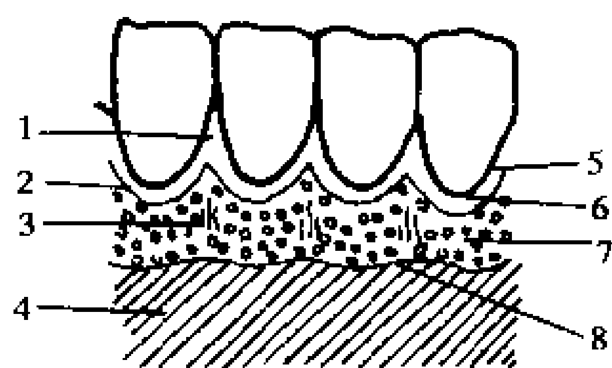


图 3-2-1 牙龈的各部
1. 龈乳头 2. 龈缘沟 3. 牙间沟 4. 牙槽粘膜 5. 游离龈 6. 龈缘 7. 附着龈 8. 膜龈连合

一、牙龈的表面解剖

（一）游离龈

游离龈（free gingiva）是指牙龈边缘不与牙面附着的部分粘膜组织。它游离可动，呈一种连续的半月形弯曲，其色泽较根方的附着龈稍红。它与牙齿表面之间有一环状狭小的空隙，称为龈沟（gingival sulcus）。龈沟的正常生理深度为 0.5～2mm。龈沟是游离龈与附着龈之间的分界线。龈沟底部为结合上皮的冠方，内壁为牙齿，外壁则衬以龈沟上皮。龈沟底的位置随着年龄的增长而变化，年幼至青年时它位于牙釉质表面上，成年以后逐步向根方移位到釉质牙骨质界处，到了老年时期则移位至根部牙骨质上。龈沟内含有龈沟液，其成分与血清相似，其中含有电解质、氨基酸、免疫球蛋白、溶菌酶等物质，具有清除异物，增进上皮与牙齿贴附的功能。此外，它还具有抗菌和牙龈免疫的能力，但同时又是微生物的培养基。因此，龈沟又有利于菌斑和牙结石的形成，从而刺激机体免疫系统的反应，阻止来自细菌的毒性物质进入牙龈。在众多情况下，上皮和结缔组织细胞的这种功能受到影响，从而导致牙龈和牙周组织疾病的发生。

（二）附着龈

附着龈（attached gingiva）位于游离龈的根方，紧密附着在牙槽嵴表面，它与游离龈相连处常有一浅的凹沟称为游离龈沟（free gingiva groove），附着龈色泽粉红，质地坚韧，表面呈橘皮状，有许多点状凹陷称为点彩（stippled）。点彩的明显程度因人因部位而异。一般而言，男性较女性显著。点彩可增强牙龈组织对机械摩擦力的抵抗，但当牙龈组织处于进行性炎症阶段时期，由于龈组织水肿，此时牙龈表面的点彩可消失而变为光亮。

（三）牙间乳头和龈谷

牙间乳头（interdental papilla）是指相邻牙之间的牙龈组织，亦为龈乳头。前牙的牙间乳头呈三角形或圆锥形，后牙的牙间乳头呈梯形。后牙的牙间乳头的颊舌侧较高，中间较低，似山谷故称为龈谷（gingival col）（图 3-2-2）。在前磨牙区龈谷底形如楔形，在后牙区则变得较低平。龈谷一般易受到炎症刺激，因该区不易清洁，易形成菌斑和牙结石。在老年和疾病情况下，牙间乳头退缩而将牙间隙显露出来，可引起食物嵌塞，进而导致牙周病的

发生。

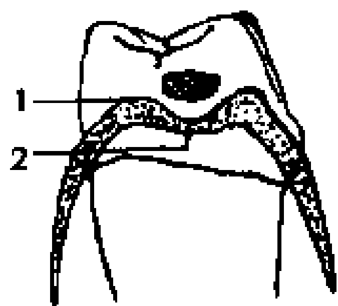


图 3-2-2　龈乳头及龈谷（后牙）
1. 龈乳头　2. 龈谷

二、牙龈的一般组织学结构

牙龈是口腔粘膜的一部分，由上皮层和固有层组成，缺乏粘膜下层。

1. 上皮层　牙龈的上皮层为复层鳞状上皮，表层有明显的角化或不全角化。上皮钉突多而细长，较深地插入固有层之中，使上皮与深层组织牢固地连接。上皮基底细胞生长活跃，偶尔可见黑色素细胞，或含有黑色素颗粒，故牙龈有时可出现黑色斑块。

牙龈上皮在游离的边缘，转向内侧覆盖龈沟壁，形成龈沟内上皮，沟内上皮无角化，有上皮钉突，与结合上皮有明显分界。沟内上皮由于抵抗机械能力粒弱，故易于破裂。结缔组织中常见有程度不一的嗜中性粒细胞浸润，这是由于沟内上皮内食物分解产物和细菌的刺激所致。龈谷表面覆盖着薄层的无角化上皮，上皮钉突数量较多，伸入到固有层的结缔组织之中。此区亦是牙龈组织的弱点之一。

结合上皮（junctional epithelium）是牙龈上皮附着在牙齿表面的一条带状上皮，从龈沟底起始，向牙根尖方向附着在釉质或牙骨质的表面。结合上皮是无角化的鳞状上皮，在龈沟底部约含 10 层细胞，向根尖方向上皮逐渐变薄（图 3-2-3），细胞长轴与牙面长轴平行，此段上皮无上皮钉突。但若受到刺激，亦可出现上皮钉突增生，伸入到下面的结缔组织之中。在电镜下观察，结合上皮细胞胞浆内含有大量的粗面内质网和高尔基复合体，但张力细丝很少。细胞外间隙较大，细胞间桥粒密度较低，仅为牙龈上皮桥粒密度的 1/4 左右。在龈沟底部的细胞中含溶酶体较多，显示磷酸酶的活力较强。结合上皮与结缔组织以半桥粒形式连接，其基板称为外基板，内基板由上皮细胞产生。其化学组成与机体其它部位的基板相似。内基板处的半桥粒比外基板处的多，但插入附着板的能力细丝较少，且多数张力细丝与细胞表面平行，这种结构与细胞的冠方移动有关。结合上皮与牙齿的这种生物学附着十分牢固。这一牢固的生物学附着组织学上称为上皮附着（epithelial attachment）。结合上皮在牙面上的位置因年龄而异，年轻时它附着在牙釉质表面，随着年龄的增长它逐渐向牙根方向移动，中年以后它多附着在牙骨质上。结合上皮紧密附着于牙齿表面，任何手术，例如牙周洁治或制作修复体等，都不应损伤结合上皮，以免上皮与牙齿的附着关系被破坏。

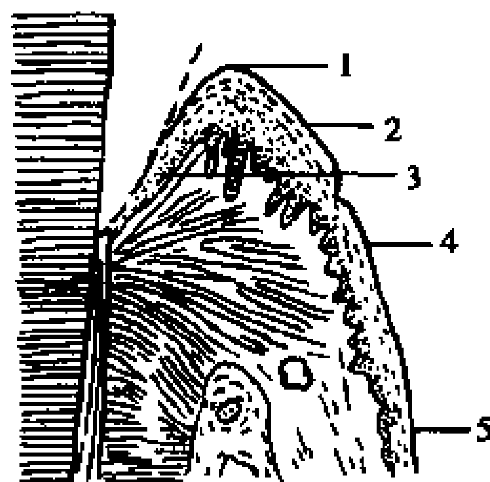


图 3-2-3　结合上皮和龈沟
1. 龈缘　2. 游离龈　3. 结合上皮
4. 附着龈　5. 牙槽粘膜

2. 固有层　牙龈的固有层由致密的结缔组织构成。具有众多细长的结缔组织乳头致使上皮隆起，隆起部分之间的凹陷处，正相当于细长的上皮钉突。上皮钉突的表面形成浅凹即形成点彩。在固有层内含有丰富的胶原纤维，并直接附着于牙槽骨和牙颈部，使牙龈与深部组织稳固贴附。固有层内只有少量的弹力纤维分布在血管壁上。固有层内的胶原纤维束呈各种方向排列，可分为下列几组。

(1) 龈牙组（dentogingival group）：自牙颈部牙骨质，向牙冠方向散开，广泛地位于牙龈固有层之中，是牙龈纤维中数量最多的一组，主要功能是牵引牙龈使其与牙龈紧密结合。

(2) 牙槽龈组（alveologingival group）：牙槽龈组纤维从牙槽嵴向牙冠方向展开，穿过固有层止于游离龈之中。

(3) 环形组（circular group）：环行组纤维位于牙齿颈部周围的游离龈中，纤维呈环行排列，此组纤维比其他组纤维要细些，它们常常与邻近的其

他纤维束缠绕在一起。

(4) 牙骨膜组 (dentoperiosteal group): 牙骨膜组自牙颈部的牙骨质，越过牙槽嵴，止于牙槽突皮质骨的表面。

(5) 越隔组 (transseptal group): 越隔纤维横跨牙槽中隔，是连接相邻两牙的纤维，只分布牙齿的邻面，起于龈牙组纤维的根方牙骨质，呈水平方向止于邻牙相同部位。其功能为支持近远中牙龈，保持相邻两牙的位置，阻止其分离。

牙龈中几乎没有弹力纤维，仅在大的血管壁中有弹力纤维。相反，牙槽粘膜的固有层中却含有大量的弹力纤维。

牙龈没有粘膜下层，固有层内含有各种细胞成分，其中主要是成纤维细胞。此外，还有少量的淋巴细胞、浆细胞和巨噬细胞等。

3. 血管、淋巴管和神经 牙龈的血液供应来自牙槽动脉的分支。它们穿过骨组织，进入牙龈组织中。此外，还有来自骨膜表面和牙周膜的血管。牙龈内的血管有大量分支和吻合支，并与舌、颊、颏、腭的动脉分支吻合，在结合上皮下方和乳头内形成血管袢。牙龈内有丰富的淋巴管，起自牙龈固有层中的乳头层，进而汇合成牙槽骨膜淋巴网，回流到颌下和颏下淋巴结中。牙龈有丰富的神经分布，在上颌来自牙槽神经和腭前神经，在下颌则来自下牙槽神经和舌神经。牙龈组织内有不同类型的神经末梢，如触觉小体，环状小体和球状小体，它们司各种不同的功能，大多数神经末梢分布在固有层中，少数进入上皮层的细胞之间。

第二节 牙 周 膜

牙周膜 (periodontal membrane) 是致密性结缔组织，它环绕牙根，位于牙根与牙槽骨之间。它与牙龈结缔组织相连。牙周膜是由多种细胞、基质和纤维组成，其中大量的胶原纤维将牙齿固定在牙槽窝内，并能抵抗和调节牙齿所承受的咀嚼压力，具有悬韧带的作用，故又称它为牙周韧带 (periodontal ligament) (图 3-2-4)。

一、牙周膜的组织学结构

牙周膜与其它结缔组织一样，由细胞和细胞外成分，即纤维和基质共同组成。牙周膜内的纤维主要是胶原纤维，基质中主要成分是氨基葡聚糖，糖蛋白和糖脂等。

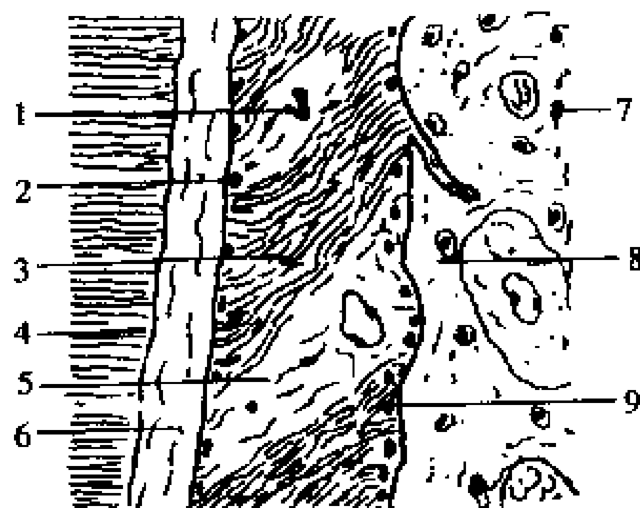


图 3-2-4 牙周膜结构示意图
1. 上皮剩余 2. 成牙骨质细胞 3. 主纤维束 4. 牙本质 5. 间隙纤维 6. 牙骨质 7. 牙槽骨 8. 骨细胞 9. 成骨细胞

1. 纤维 (fibers) 牙周膜内的纤维主要是胶原纤维，还有弹力纤维和 Oxytalan 纤维。其中胶原纤维数量最多，排列成束，有特殊的方向分布，称为主纤维 (principal fibers)。构成牙周膜的主要成分。主纤维内主要是Ⅰ型胶原，少部分为Ⅲ型胶原。牙周膜中的胶原由成纤维细胞合成，在细胞外聚合成纤维。主纤维束之间为疏松的纤维组织，称为间隙纤维，牙周血管和神经穿行其间。

主纤维分布在整个牙周间隙内，一端埋入根面的牙骨质中，另一端埋入牙槽骨内。仅在牙颈部游离分布在牙龈的固有层中。埋在牙骨质和牙槽骨中的主纤维称为穿通纤维或沙比纤维 (Sharpey fibers)。由于主纤维所在部位和功能的不同，其排列方向亦不相同，自牙齿颈部向牙根尖可分为下列各组 (图 3-2-5)。

(1) 牙槽嵴组 (alveolar crest group): 纤维起

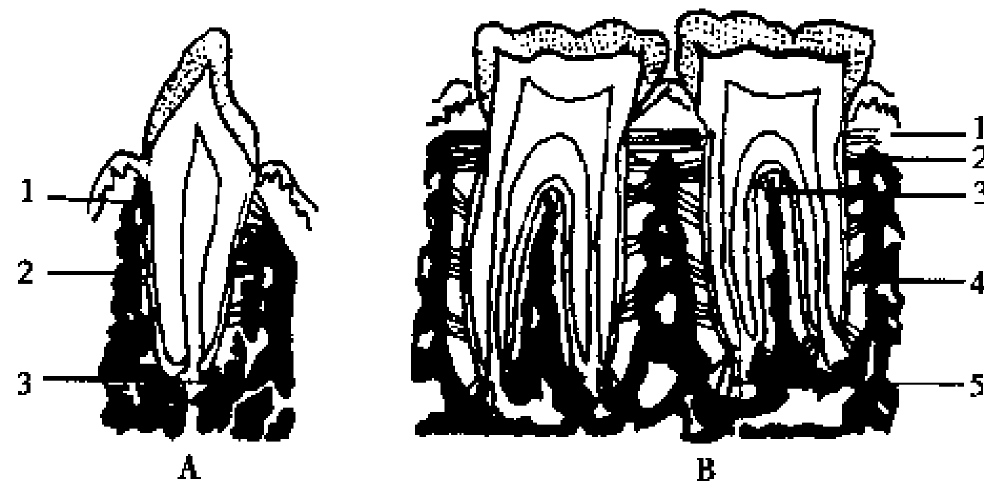


图 3-2-5 牙周膜主纤维束分布情况
A. 唇舌方向所见的主纤维束 1. 牙槽嵴组 2. 斜纤维组 3. 根尖纤维组 B. 近远中方向所见的主纤维束 1. 越隔纤维组 2. 水平纤维组 3. 根间纤维组 4. 斜纤维组 5. 根尖纤维组

自牙槽嵴顶，呈放射状向牙冠方向行进，止于牙颈部牙骨质内。此组主纤维分布于牙的唇（颊）、舌（腭）侧，在牙齿邻面无此组纤维分布，其功能是将牙齿向牙槽窝内牵引，对抗侧方力，保持牙齿直立。

（2）水平组（horizontal group）：水平纤维组位于牙槽嵴纤维组的根方，呈水平方向环绕整个牙齿四周。一端埋入牙根面牙骨质内，另一端埋入牙槽骨中。其功能主要是维持牙齿直立，并与牙槽骨纤维共同对抗侧方力，防止牙齿侧方移动。

（3）斜行纤维组（oblique group）：此组主纤维数量最多，力量最大，是牙周膜中最强大的一组纤维。除牙颈部和根尖区外，均是斜行纤维分布的区域。此组纤维呈45°左右斜行方向分布，高的一端埋在牙槽骨内，低的一端埋在牙骨质内，它将牙齿悬吊在牙槽窝内。此种结构的主要功能是将牙齿承受的咀嚼压力转变成牵引力，均匀地将力分散到牙槽骨上。

（4）根尖组（apical group）：此组纤维是自根尖牙骨质呈放射状至周围的牙槽骨分布。根尖组纤维较细，其功能乃是固定牙根尖的位置，保护根尖孔出入的血管、神经等组织。

（5）根间组（interradicular group）：此组纤维只存在于多根牙，纤维起自根分叉处的牙槽骨顶，至根分叉区的牙骨质。其功能具有防止牙根向冠方移动的作用。

上述牙周膜的各组胶原纤维在一般状态下呈微波纹状，受到功能性张力时拉紧。这样，尽管胶原纤维没有弹性，牙齿亦会有轻度的活动。从水平面观察，胶原纤维并非横跨牙周间隙的最短距离，而是略有向左或向右的偏移，这就能有效地防止牙齿移动。主纤维在不同的位置上，其排列方向和功能的不同，但又同时相互协调，共同支持和稳固牙齿来完成咀嚼功能。

Oxytalan纤维是一种耐酸纤维，有学者认为它是未成熟的弹力纤维，因为只有在染弹力纤维的特殊染色切片上方能见到它。在电镜下观察，Oxytalan纤维与发育中的弹力纤维相似，纤维直径约在5～15nm左右，分布在胶原纤维之间。它们的方向与胶原纤维的方向不一样，一端固定在牙骨质或牙槽骨上，另一端却固定在血管壁或淋巴管壁上。纤维平行于牙根的长轴，靠近牙骨质一侧较靠近牙槽骨侧为多，它们可围绕血管形成网状。此纤维的确切功能迄今尚不清楚，但由于它的分布与血管关系密切，因此，有学者估计它与调节血流有关。

2. 基质（ground substance） 牙周膜是纤维性结缔组织，在细胞、纤维、血管和神经之间有无结构的基质充满。基质在维持牙周膜的代谢、保持细胞形态、运动和分化等方面均起着十分重要的作用。当牙齿承受咀嚼力时，它具有明显的支持作用。牙周膜中的基质主要由蛋白葡聚糖和糖蛋白组成，其中水的含量高达70%左右。

3. 细胞（cells） 牙周膜内的细胞成分是非常丰富的，已分化的细胞与牙槽骨、牙周膜和牙骨质的合成和吸收均有关。牙周膜内的细胞可分为合成细胞、吸收细胞和其它细胞三类。所有参与蛋白质合成和分泌的细胞均有一些共同的特征，它们表现为染色质丰富、核仁明显，粗面内质网上有大量核糖体，高尔基复合体清楚，线粒体较多。光镜下可见胞核大，核仁明显，胞浆丰富，嗜碱性，有透亮区。牙周膜内主要的细胞如下：

（1）成纤维细胞（fibreblasts）：该细胞是牙周膜内数量最多，在功能上亦是最主要的细胞，光镜下观察见细胞核大，胞浆嗜碱性，细胞有多个突起，穿行在纤维之间。细胞排列方向与纤维束的长轴平行。电镜下观察见成纤维细胞内含有微管和微丝，有丰富的粗面内质网和核糖体及高尔基复合体。细胞之间常以紧密连接和缝隙连接发生接触。在牙周膜内可见到处于不同分化程度的成纤维细胞。

（2）成牙骨质细胞（cementoblasts）：成牙骨质细胞是由成纤维细胞分化而成的。它分布在邻近牙骨质侧的牙周膜中，细胞扁平，胞核圆形或卵圆形，细胞平铺于根面上，其形态在牙骨质形成时近似立方状。在形成牙骨质过程中，成牙骨质细胞常被包埋在已形成的牙骨质基质之中，细胞体位于牙骨质陷窝中，细胞突则伸入到四周的微管之中，借着微管可与邻近的陷窝与牙周相通连。

（3）成骨细胞和破骨细胞（osteoblasts and osteoclasts）：同身体其他骨骼一样，在骨形成时，邻近牙槽骨表面有许多成骨细胞，其形态为立方状，胞核大，核仁明显，胞浆嗜碱性．静止期的成骨细胞为梭形。成骨细胞的功能为形成新骨。在形成新骨过程中成骨细胞被包埋于新骨以后，则存在于陷

窝中，成为骨细胞。

破骨细胞见于牙槽骨发生吸收处，在骨吸收区出现蚕蚀状凹陷称为郝息普陷窝（How-Ship lacunae)。破骨细胞是一种多核巨细胞，直径可达50μm以上，胞核数目不等，胞浆嗜酸性，细胞位于陷窝内。当骨吸收停止时，破骨细胞即消失。当牙骨质面出现外吸收时，在吸收处亦可见到破骨细胞，也可称为破牙骨质细胞。正常情况下，牙周膜内没有破牙骨质细胞。

（4）马拉塞上皮剩余（epithelial rest of Malassez)：马拉塞上皮剩余的组织学来源于牙根发育时期的上皮根鞘。在牙周膜中，上皮剩余位于牙根表面的牙周膜纤维间隙之中，其形态常呈条索状、团块状，亦可见呈网状分布，大小不规则。在光镜下观察，上皮剩余的细胞呈立方状或卵圆形，胞浆少，嗜碱性染色。电镜下观察，上皮剩余细胞有基底膜将细胞与牙周膜的基质分离，相邻上皮细胞有桥粒相连，胞浆内含有张力微丝和大量的核糖体。平时上皮剩余处于相对静止状态，当受到炎症刺激时，它可以增殖成为颌骨囊肿和牙源性肿瘤的上皮来源。

(5) 未分化间充质细胞（undifferentiated mesenchymal cells)：未分化间充质细胞体积较小，胞浆少，胞核致密，细胞多位于血管附近。此种细胞具有多向分化潜能，在牙周膜中，它可分化为成牙骨质细胞、成骨细胞和成纤维细胞。未分化间充质细胞在牙周膜的修复过程中起着十分重要的作用。

(6) 巨噬细胞（macro phages)：巨噬细胞在不活动时，形态与成纤维细胞很相似。一旦它吞噬了物质后，胞浆内则可见被吞噬的碎片。胞核呈马蹄铁形，染色质分布不均匀，很少能见到核仁。电镜下观察，细胞表面有微绒毛，胞浆内有游离核糖体，粗面内质网较少，高尔基复合体发育不良，但溶酶体很多。

4. 血管、淋巴管和神经　牙周膜内含有丰富的血管，血管来自牙槽动脉的分支，主要有三方面来源：①来自牙龈的血管；②来自上下牙槽动脉的分支进入牙槽骨，继而再通过筛状骨板进入牙周膜；③来自上下牙槽动脉在进入根尖孔前的分支。以上多方面来源的血管在牙周膜中相互吻合，形成树枝状的血管丛。因此，在根尖切除或牙龈切除术后不会影响到牙周膜的血液供给。

牙周膜中的淋巴管呈网状分布，与血管伴行，注入牙槽骨内的淋巴管。根尖区淋巴管与来自牙髓、牙龈的淋巴管吻合，最终注入颌下和颏下淋巴结内，当牙周膜内发生炎症时均可引起上述各组淋巴结的肿大。

牙周膜内含有丰富的神经，神经与血管伴行。它们来自牙间神经和根尖神经。多数是有髓神经，神经末梢多样，可呈环状、棒状或梭形，也有游离的神经末梢。因此，牙周膜的感觉敏感。加于牙冠的轻微压力后，牙周膜均能感觉到其强度和方向，并能明确指出患牙的部位。

5. 牙骨质小体（cementicles）　在牙周膜内有时可见到一些圆形的钙化小体，称为牙骨质小体。它可以单个存在，亦可多个存在于牙周膜中。它可游离在牙周膜内，也可附着在牙骨质的表面，或包埋在牙骨质内。关于牙骨质小体的来源，多数学者认为牙骨质小体是以退化变性的上皮细胞为核心，继而发生钙盐沉积，成层矿化形成的。也有学者认为是牙周膜内静脉血管发生栓塞的基础上，加上钙盐沉积矿化而成的。在创伤区的牙周膜内，牙骨质小体较为多见。牙骨质小体存在于牙周膜内无不良影响。

二、牙周膜的功能

牙周膜具有支持、营养、感觉及形成等方面的功能。

1. 支持功能　牙周膜的主纤维一端包埋入牙骨质中，一端包埋入牙槽骨内，将牙齿固定在牙槽窝中。牙齿在咀嚼或在矫治力作用下，在牙槽窝内移动时，部分牙周膜受挤压，变窄，在相对应的牙周膜部分受到牵引，变宽。牙周膜一旦受到损害，无论牙体如何完整，牙齿因失去附丽而松动，甚至脱落。

2. 营养功能　牙周膜内含有丰富的血液供应，它不仅营养牙周膜本身，同时也营养牙骨质和牙槽骨。如果牙周膜内血管被破坏，就会严重地干扰牙周膜的新陈代谢，甚至导致牙周组织的坏死。

3. 感觉功能　牙周膜内含有丰富的神经和末梢感受器，它的本体感觉极为敏感，对痛觉和压力均有很敏锐的感觉。通过神经系统的传导和反射，支配着颌骨、肌肉和关节的运动，因此，牙周膜有调节和缓冲咀嚼力的功能。

4. 形成功能 牙周膜在一生中不断地进行着更新和改建，成纤维细胞不仅有合成胶原、基质、弹力纤维和糖蛋白的功能，还有吸收胶原吞噬异物的能力，来控制牙周膜在体内的平衡和牙周膜的结构，使其处于良好的功能状态。成骨细胞和成牙骨质细胞可不断地形成新的牙槽骨和牙骨质，新生成的牙周膜纤维被包埋在其中，从而确保牙体和牙周膜的正常附着联系。

5. 稳定功能 牙周膜内的合成细胞和吸收细胞在某种机制的控制下协调地活动，使牙周膜处于一种相对稳定的状态，能有效地确保各部分行使各自的功能。

三、牙周膜的增龄变化

随着年龄的增长，牙周膜内胶原纤维逐渐增多，直径增大，细胞成分逐渐减少。基质中硫酸软骨素亦逐渐减少。此外，牙周膜厚度的改变是重要的增龄变化。牙周膜的厚度通常平均为 0.15～0.38nm，但随着年龄的增长，牙周膜的厚度逐渐变薄，青年人中牙周膜的厚度约为 0.21nm，到成年人时其厚度为 0.18mm，到老年以后厚度减少到 0.15mm。此种变化可能是由于人类咀嚼功能逐渐降低所致。在同一人的不同牙齿，同一牙齿的不同部位，牙周膜的厚度亦是不一样的。牙根中部的牙周膜较窄。该处是牙齿生理性移动的支点。牙周膜的结构与其功能大小有着密切关系。埋伏牙和经久不使用的无功能性牙齿，其牙周膜较窄，且牙周膜主纤维失去有规律的功能性排列，在牙槽骨和牙骨质中缺乏穿通纤维。当牙齿功能增大时，主纤维束粗大，并呈良好的功能性排列，且牙周膜宽度增大。

第三节 牙 槽 骨

牙槽骨（alveolar bone）是指上下颌骨包围和支持牙根的突起部分，又称它为牙槽突（alveolar process)。容纳牙根的窝称为牙槽窝（alveolar socks)，牙槽窝在冠方的游离端称为牙槽嵴（alveolar crest)，两邻牙之间的牙槽骨部分称为牙槽中隔。上下颌骨体与牙槽骨之间没有明确的分界线。牙槽骨的组织结构与身体其他的骨组织相似，其生长发育依赖于牙齿的发育而发育，牙槽骨只是在牙齿萌出时才形成的，当牙齿获得咬合功能后，牙槽骨发育也已成熟，如果牙齿脱落牙槽骨也随之被逐渐吸收萎缩最终消失了。牙槽嵴的形态在前牙区呈圆柱状，在磨牙区呈扁平状。但在牙齿的颊或舌侧，牙槽嵴则变薄或消失。

一、牙槽骨的物理化学特性

牙槽骨的组成与身体其他骨骼组织相似，按其重量计算，矿物质约占 55%～60%，有机物约占 25%，水分约占 15%～20%。牙槽骨是--种矿物化的结缔组织。一生中它都在不断地进行着改建，所以其成分亦在不断发生着变化，不同部位的牙槽骨组织内骨髓量不同，因而，其组成也有所不同。实际上，皮质骨在牙槽骨中所占的比例较大，松质骨只是在颌骨较厚的部分才较为明显。

牙槽骨内的矿物质主要仍是羟基磷灰石，此外，还含有一些不定形的矿物盐类，在刚形成的牙槽骨内更是如此。每个晶体均由众多分子组成，晶体的大小形状与牙本质和牙骨质内的晶体相似。骨内还有一些碳酸钙和其它钙盐成分，及一些微量元素，例如氟等。牙槽骨内有机物成分主要是胶原，约占 90% 以上，其余部分均为基质，后者由非胶原蛋白、多糖等组成的复合物构成。

二、牙槽骨的组织学结构

牙槽骨的基本结构与机体其它骨组织一样，它是由基质、纤维和细胞组成。基质呈凝胶状，由蛋白葡聚糖、糖蛋白、磷酸蛋白等组成，具有粘合胶原的作用。纤维主要是胶原纤维，由成骨细胞分泌形成，在骨内呈层状排列，与表而平行，但在同一层内的分布则呈网状，具有强大的支持作用，又能承受多方而的压力。此外，牙槽骨内还有与表而垂直的穿通纤维。牙槽骨有关的细胞有成骨细胞、骨细胞和破骨细胞。成骨细胞由牙周膜的结缔组织细胞分化而来，细胞呈柱状或椭圆形，排列在类骨质形成活跃的骨组织表而。成骨细胞有众多细长的突起。电镜下观察，成骨细胞具有一切合成细胞共有的特点，即细胞内含有丰富的线粒体，发达的粗而内质网和高尔基复合体。成骨细胞不断合成和分泌胶原纤维和基质，即类骨质。在此过程中，成骨细胞逐渐被包埋于类骨质之中，进而类骨质逐渐矿化，此时成骨细胞就变成骨细胞了。

牙槽骨由外侧的皮质骨板，中央的松质骨和衬着牙槽窝的固有牙槽骨组成。后二者又统称为支持牙槽骨（supporting alveolar bone）。

1. 皮质骨板（corticle plate） 皮质骨板亦称为密质骨，它形成牙槽骨的内外板，与上下颌骨体的皮质骨板相延续，二者并无明显的分界。一般而言，前牙的前庭侧皮质骨板较薄，上颌前庭侧骨板比腭侧薄；下颌皮质骨板比上颌皮质骨板厚得多；下颌前牙和尖牙的前庭侧皮质骨板比舌侧薄；下颌前磨牙和磨牙区的皮质骨板最厚，尤以颊侧显著。上颌的前庭侧皮质骨板上有众多的滋养管，血管、淋巴管和神经穿过其中，下颌皮质骨板较为致密。

皮质骨板属于密质骨。骨质内的胶原纤维平行成层排列，相邻两层的胶原相交成90°，钙盐沉积在胶原纤维之间，由基质结合在一起，形成胶合板，称为骨板。骨板由于排列方式的不同，可分为外骨板，哈弗系统和间骨板。外骨板较厚，由骨外膜内层的成骨细胞向骨面不断添加新骨而成。骨膜内的血管和神经可穿过骨外板，与牙槽骨内的血管神经相连。哈弗系统又称为骨单位，由多层同心圆状的哈弗骨板围成，呈长筒状，每一个哈弗系统的骨板间有若干个陷窝，陷窝内含骨细胞，以骨陷窝为中心向周围放射状分布着一些小管。哈弗系统的中央含有血管、神经。骨间板是形状不规则的骨板，其中无管道，仅见一些骨陷窝和小管。

2. 松质骨 松质骨又称海绵状骨，由大量针状或片状的骨小梁相互连接，形成多孔状的网架，骨小梁的孔隙内充满骨髓。松质骨位于皮质骨板和固有牙槽骨之间。但在前牙的皮质骨板和固有牙槽骨之间常常缺乏松质骨。在X线照片上，牙槽突的骨小梁呈水平状排列。骨小梁的粗细、数量和排列方向与所承受的咀嚼力密切相关。承受较大咀嚼力的区域支持骨量增多，骨小梁粗大而致密，骨髓间隙小，而无功能的牙或咀嚼力小的牙，则骨小梁细小，骨髓间隙大。骨小梁的排列方向一般与咬合力相适应，以最有效的排列方向来抵抗外来的压力。两牙之间的骨小梁呈水平排列，而在根尖区周围的骨小梁则呈放射状排列，故能从各个方向支持牙齿。而无功能牙的周围，骨小梁除细小外，其排列亦无规律。松质骨中的骨髓在幼年时有造血功能，称为红骨髓，成年时则含脂肪组织多，称为黄骨髓。

3. 固有牙槽骨（alveolar bone proper） 固有牙槽骨位于牙槽窝的内壁，包绕牙根，与牙周膜相邻。它是一层多孔状的骨板，又称筛状板（cribriform plate）。牙周膜的血管和神经纤维穿过筛状小孔进入骨髓腔中，由于固有牙槽骨致密，在X线片上表现为围绕牙周膜外侧的一条白色阻射线，称为硬骨板（lamina dura），它是检查牙周组织的重要标志。牙周膜一旦发生炎症或外伤性变化时，硬骨板首先消失。固有牙槽骨组织学上属密质骨，它是由粗大的、波浪起伏的纤维组成，纤维与牙槽窝内壁平行。在靠近牙周膜的表面，它由平行骨板和来自牙周膜的穿通纤维构成。骨板的排列方向与牙槽骨内壁平行，而与穿通纤维垂直，这种骨板称为束状骨（bundle bone），束状骨内的原纤维较少在苏木素-伊红（HE）染色的切片上颜色较深，但银染色时较浅。束状骨的钙盐含量较高。在邻近骨髓侧，骨板由哈弗系统所构成，其外周有几层骨板呈同心圆排列，内有神经和血管通过。

三、牙槽骨的生物学特性

牙槽骨是一种高度可塑性组织，亦是人体骨骼中最为活跃的部分。它不但随着牙齿的生长发育、脱落替换和咀嚼压力而变动，而且也随着牙齿的移动而发生着不断的改建。牙槽骨具有受压力吸收，受牵引力增生的特性。一般情况下牙槽骨的吸收与新生保持着动态平衡，在牙齿萌出和移动时，受压力侧的牙槽骨发生吸收，而在牵引侧骨质新生。临床上正畸医师正是利用此生物学特性原理，使错殆畸形的牙列得到正畸治疗。在牙槽骨新生时，镜下可见成骨细胞排列在新骨的周围，新骨的表面有一层刚形成而尚未矿化的骨基质，称为类骨质。在骨吸收区，骨表面有蚕食状凹陷，凹陷处可见多核巨细胞即破骨细胞。

牙齿生理移动中固有牙槽骨的改建，牙齿生理性移动主要有二：一是由于补偿牙齿殆面磨损而不断向殆面方向移动；另一是补偿牙冠邻面磨损的近中方向移动。由于这两种方向的移动与调整，可以维持上下牙列以及相邻牙齿间的正常邻接关系和颌间距离。当牙齿在生理移动时，牙槽骨不断进行着吸收和增生的改建。

牙齿在近中移动过程中，就其固有牙槽骨的变异来讲，牙根的远中侧与近中侧是明显不同的，远

中侧面的固有牙槽骨，因受牙周膜传递的牵引力而刺激骨质增生，光镜下可见到束状骨成层的与牙根面平行的沉积，骨面有成骨细胞。与此同时，近中侧的固有牙槽骨因受到压力有蚕食状吸收的陷窝与破骨细胞。近中侧牙槽骨多为板状骨。这样，牙齿就连同牙槽窝一起，逐渐地向近中侧移动。

咬合移动是一种随着年龄增长而进行的正常生理现象。此种移动是周期性的，进行缓慢且移动得很少，但有的牙齿在失去对𬌗牙时，常发生显著的咬合运动，待若干时日后，该牙伸长，牙槽突亦同时发生废用萎缩，甚至成为牙周病的因素。所以，为了防止邻牙倾斜和对𬌗牙伸长，缺失的牙齿均应及时修复。

四、牙槽骨的增龄变化

随着年龄的增长，牙槽骨的高度逐渐减少，可出现一种生理性的骨质疏松，骨密度减低，骨的吸收活动大于骨的形成，骨髓往往被脂肪组织所代替，由具有造血功能的红骨髓逐步转变成无造血功能的黄骨髓。光镜下观察牙槽窝骨壁由光滑面富含细胞变为锯齿状，细胞数量减少。成骨能力明显降低，埋入的穿通纤维不均匀。

（贾问炬）

第三章　口 腔 粘 膜

口腔粘膜（oral mucosa）覆盖在口腔内壁的表面，前与唇部皮肤相连，后与咽部粘膜相连。因此，口腔粘膜兼有皮肤和消化道粘膜的某些特征。但由于口腔内有牙齿，涎腺的导管开口于口腔，口腔还承担着咀嚼和发音等功能，其形态与结构根据所在部位及功能特点而有所不同。例如牙龈区和硬腭区的粘膜，在咀嚼食物时，经常受到机械性刺激，其组织较为致密，且有上皮角化层。而口底区的粘膜则比较疏松，且无上皮角化层。

第一节　口腔粘膜的一般组织结构

口腔由两部分组成，外周是口前庭（vestibule），里面是固有口腔（oral cavity proper），两者借牙槽骨、牙龈和牙齿相隔，但在后方又互相相通。固有口腔上方是硬腭和软腭，下方是舌和口底。口腔后区是扁桃体和咽粘膜。

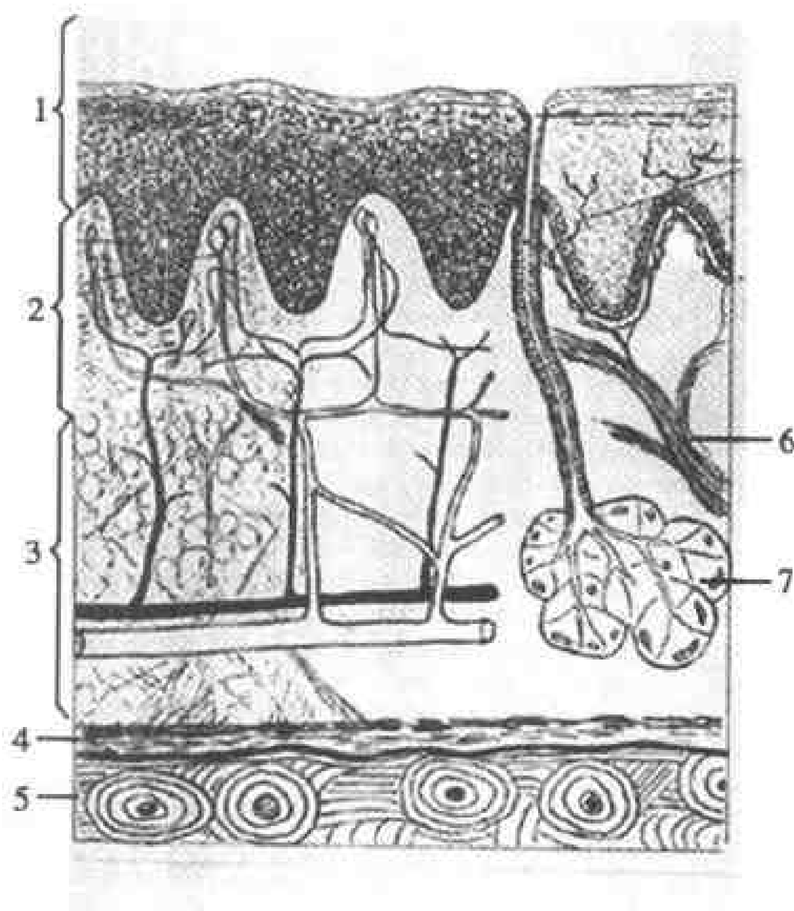


图 3-3-1　口腔粘膜结构示意图
1. 上皮层　2. 固有层　3. 粘膜下层
4. 骨膜　5. 骨　6. 神经　7. 腺体

口腔粘膜的组织结构与皮肤基本相似，由表面的上皮层和深面的固有层构成，二者之间有基底膜相隔（图 3-3-1）。基底膜约 1～4μm 厚，PAS 染色呈阳性反应，提示其中含有中性粘多糖。此外，基底膜中还含有细的嗜银纤维，银染色呈阳性。

1. 上皮　口腔粘膜上皮为复层鳞状上皮。根据口腔各个部位不同，它可以是角化、不全角化或无角化的复层鳞状上皮。角化的口腔上皮分为 4 层：由深层至表层分别是基底层、棘细胞层、颗粒层和角化层。

（1）基底层（basal layer）：位于上皮层的深面，细胞常为一层，也可为数层，这取决于部位和切面方向。基底细胞呈立方状或矮柱状，排列紧密、整齐，胞浆染色较深，核浆比例较大，细胞相互之间以桥粒相连。基底细胞有分裂繁殖能力，在紧靠其表层的棘细胞中可见核分裂象。因此，基底细胞和深区的棘层细胞亦称生发层，它们均能不断分裂繁殖，可补充其表层脱落的细胞。基底细胞与固有层的结缔组织之间有基底膜，PAS 染色阳性。基底细胞与结缔组织以半桥粒相连。

（2）棘细胞层（spinous cell layer）：位于基底细胞层的浅面，颗粒层的深部。由数层不规则的多边形细胞组成，排列有规则。它们与基底细胞之间和相互之间以桥粒相连。棘细胞比基底细胞大，多边形，由增生的基底细胞发育而来，愈向浅层的棘层细胞愈扁平，胞核呈圆形或卵圆形，核位于细胞中央，一般含 1～2 个核仁。胞浆嗜酸性，胞浆内张力原纤维（tonofibrils）多，上部的棘细胞内还有膜被颗粒（membran-coating granules）。胞浆常伸出众多细小的刺状突起，称细胞间桥。在细胞间桥之间可见不规则而迂回盘曲的腔隙，此腔隙称为面间管（interfacial canal），乃是细胞之间彼此沟通的扩大间隙。在透射电镜下观察，细胞间桥的突起相接处乃是桥粒，该区细胞膜内有致密物质组成的附着板（attachment plague），胞浆中的张力细丝附着于板上，并折返回细胞浆内。在上皮 4 层中，棘层细胞对蛋白质的合成最活跃。

（3）颗粒层（granular layer）：颗粒层位于角化层的深面，棘细胞层的浅面，一般由 2～3 列扁

平细胞组成。胞浆内含有嗜碱性的透明角质颗粒（keratohyaline grenules）和张力细丝（tonofilament），膜被颗粒在浅部与胞膜融合，故细胞内膜增厚，胞核退化变性核固缩。但有时在光镜下不易见到透明角质颗粒。透明角质颗粒至少含两种蛋白质，一种含有丰富的硫，在细胞膜内层增厚上起一定作用；另一种含有较多的组氨酸。透明角质颗粒的作用是向上皮表面的角化层提供稳定的基质，并使细丝具有方向性。

（4）角化层（keratinized layer）：位于上皮的最表浅层，由角化与不全角化的扁平细胞组成。在立体显微镜下观察，它们呈八角形，盘状，或称鳞片。角化细胞比颗粒细胞小，细胞很扁平，嗜酸性，均质状，细胞核及细胞器消失，细胞排列紧密，细胞表面和桥粒发生了变化，细胞膜更厚，更致密。如果在角化层胞核消失，称为正角化（orthokeratosis）；如果在角化层胞核被保留了下来，但发生了皱缩，称为不全角化（parakeratosis）。电镜下观察，角化细胞由致密的细丝组成，它们是退化的张力细丝，表面有透明角质颗粒的蛋白质覆盖。细丝之间是无纤维性基质蛋白，称为角化层基蛋白。细胞间桥大部分消失。口腔粘膜的角化层比起大多数部位的皮肤角化层要厚，仅次于手掌和足蹠的角化层。

非角化的口腔上皮与角化上皮不同，它可分为中间层（intermediatel layer）、表层（sarface layer）和基底层（basal layer），且棘层细胞较大，细胞间桥不明显。

口腔粘膜上皮层内尚分布着一些不参与上皮细胞增生和成熟的非角化细胞，总称为非角化细胞。这些细胞的总数约占口腔上皮细胞总数的10%左右，非角化细胞内没有张力细丝和桥粒。在制片过程中胞浆皱缩，环绕胞核形成一个透明环，所以被称为透明细胞（clear cells）。口腔粘膜上皮层内的非角化细胞，包括黑色素细胞、朗格汉斯细胞和麦克尔细胞等。

黑色素细胞（melanocytes） 黑色素细胞对口腔粘膜的色泽起很重要的作用。色素有内源性和外源性两种，内源性色素来自组织的正常生理过程；外源性色素是外来物质，进入局部或全身的细胞内。最常见的内源性色素是黑色素和血红蛋白，最常见的外源性色素是牙体充填时不慎进入牙龈的银汞。黑色素细胞位于口腔粘膜上皮的基底层，有时也位于基底细胞层的上方。这些细胞来自胚胎时期的神经嵴外胚叶，此细胞约在胚胎11周时进入口腔粘膜上皮内，并开始发生分裂。黑色素细胞的形状、大小不一，细胞形呈圆形、卵圆形，内含一至数个核仁，胞浆内含黑色素颗粒。黑色素颗粒细胞突起移到突起末端，颗粒排出后进入邻近的基底细胞和深层的棘层细胞。电镜下观察黑色素细胞内无张力细丝和桥粒，但有显著的粗面内质网和发育良好的高尔基复合体。

朗格汉斯细胞（Langerhan cell） 朗格汉斯细胞亦是一种树枝状细胞。它位于口腔粘膜上皮的深部，也可以位于口腔上皮的浅部，上皮各区此种细胞的数量和性能均不一样。非角化口腔粘膜上皮内的朗格汉斯细胞与皮肤一样多，但角化的口腔粘膜上皮内此种细胞却较少，在结合上皮内缺如。此种树枝状细胞苏木素-伊红（HE）染色胞浆较为透明，胞核深染，对多巴染色呈阴性反应。在透射电子显微镜下观察显示胞浆内有特殊的朗格汉斯细胞颗粒，该颗粒呈圆形、纹状，细胞有膜被。此细胞来自骨髓，其性质与功能尚无定论。新近的研究资料表明，它们的功能和细胞的表面特征与巨噬细胞很类似，细胞表面Ia阳性，有Fic-IgG和C_3受体，可激发抗原特异性和T细胞活化。它可透过局部接触使淋巴细胞敏感，并可能移到区域性淋巴结。

麦克尔细胞（Merkel cell） 此细胞分布于基底细胞层内，它可能来自神经嵴或上皮细胞。这类细胞有短指状或缺乏树枝状突起，细胞内有少量张力细丝，偶见桥粒，胞浆内还有电子致密的膜被小颗粒。这些颗粒可释放出神经递质，穿过麦克尔细胞与神经纤维之间的突触样连接，产生冲动。它们与口腔上皮内的神经末梢关系密切。关于麦克尔细胞的功能尚不清楚，有研究者认为它起触觉受体的作用。

其它的非角化细胞是指多形核白细胞，肥大细胞，淋巴细胞等与炎性反应有关的细胞，它们均是一过性的细胞。

基底膜（basement membrane）、上皮和固有层结缔组织相连处，上皮钉突与结缔组织乳头呈指状相嵌。此种附着方式能使二者接触面大大增加，因而它们附着十分牢固，且上皮表面承受的力亦能够分散至较大的结缔组织区域。上皮内无血管，此部

位亦是上皮和固有层结缔组织进行物质交换的主要场所。基底膜宽约 1～4μm，PAS 染色呈阳性反应，表明它含有中性粘多糖。电镜下，它称为基底板，基底板由厚约 55nm 的致密板（lamina dense）和厚约 45nm 的透明板（lamina lucida）组成。此外，尚有位于上皮侧的半桥粒（hemidesmosome）及插入其内的张力细丝和位于结缔组织侧，将致密板与固有层的胶原锚状连结（anchoring connection）在一起的胶原原纤维（collagen fibrils），致密板由Ⅳ型胶原纤维形成，可能还有由碳水化合物-蛋白复合体组成的纤维连结素（fibronectin）。透明板则位于细胞的胞膜和致密板之间，其蛋白质是分子量较大的蛋白质，即基板蛋白（laminin）。光镜下观察见到的基底膜比电镜下看到的致密板和透明板厚，可能包括了部分上皮下的网状纤维。基底膜可控制进出上皮的物质。应该指出的是同一个不同部位的连接形态和不同人相同部位的连结形态都是不尽相同的，这可能是与上皮的增生和成熟等活动有关系。

2. 固有层（lamina propria） 固有层由致密的结缔组织所组成。它在口腔各部位的厚度不等。固有层突向上皮的部分称为结缔组织乳头。乳头的高度随着部位的不同而有所差别，乳头层内胶原纤维较细，排列松弛。在乳头层接近上皮处有毛细血管网及神经末梢，游离神经末梢从基底层细胞之间穿过，进入上皮层内。

固有层覆盖粘膜下组织，或直接附贴于骨膜上，固有层内的基本细胞成分是成纤维细胞，它的主要功能是合成和更新纤维和基质，在维持组织完整性上起重要作用。成纤维细胞具有收缩功能，它有利于伤口的收缩和愈合。此外，该层内还有许多巨噬细胞或组织细胞，以及数量不等的肥大细胞和炎症细胞。固有层内的胶原主要是Ⅰ型胶原，与基板中的胶原不同。胶原的基本成分是前胶原分子。固有层内的基质是无定形的，由碳水化合物复合体组成。这种复合体有蛋白多糖和糖蛋白两部分。前者是一个多肽长链，上面有许多己糖和抗坏血酸，它们在固有层中以透明质酸和硫酸软骨素的形式存在。后者是一个分支状多肽链，上面只有少量己糖。基质可控制进出组织的分子和水分。基质的结构和电子负荷使它能够抵御外力，保持组织的弹性。

3. 粘膜下层（submucosa） 粘膜下组织是厚度和密度不同的疏松结缔组织，它使粘膜附着于下面的结构上。此层内含腺体、血管、淋巴管、神经及脂肪组织等。口腔粘膜上皮内没有血管分布。它依赖于下面固有层供给其代谢需要。口腔粘膜比皮肤的血管网密集。在粘膜下层大的血管分成较小的分支进入固有层，在固有层的结缔组织内它们逐渐分出更细的分支至上皮下乳头中形成毛细血管网。静脉起于血管网再沿动脉的行径返回深处。几乎所有的静脉均回流到颈内静脉。血管并伴同丰富的淋巴管网。粘膜的感觉神经是有髓神经，在其分成终末支之前失去髓鞘。在乳头内有各种感觉神经末梢。有些神经末梢终止于上皮细胞之间。

第二节 口腔粘膜的分类及其结构特征

口腔粘膜依据其所在部位和功能的差异，可分为三种类型：它们是咀嚼粘膜、被覆粘膜和特殊粘膜。现将上述三类粘膜组织分述如下。

1. 咀嚼粘膜（masticatory mucosa） 咀嚼粘膜含硬腭粘膜和牙龈粘膜，它们在咀嚼过程中承受压力，咀嚼粘膜的上皮较厚，与抵御咀嚼压力的功能相适应。上皮的表层有角化，可为正角化和不全角化。此外，咀嚼粘膜有颗粒层，细胞间隙宽并见有细胞间桥。固有层较厚，胶原纤维束粗大，排列紧密，呈网状，固有层的结缔组织乳头多而长，与上皮钉突呈指状相嵌，形成良好的机械附着，可有效地防止上皮在外力作用下与下面的结缔组织分开。咀嚼粘膜覆盖不可移动的结构，如腭骨和牙槽骨，并与之牢固地附着。粘膜或借固有层直接附着在骨膜上，形成粘骨膜；或借粘膜下层与骨膜相连。由于咀嚼粘膜与下方的骨组织牢固相连，所以手术切开后不会裂开，无须缝合，但局部浸润麻醉常困难，炎症肿胀引起的疼痛反应常较剧烈。

2. 被覆粘膜（lining mucosa） 又称为衬里粘膜。咀嚼粘膜和特殊粘膜以外的广大口腔粘膜，均称为被覆粘膜。它包括唇、颊、口腔前庭、牙槽粘膜，口底、舌下、软腭等处的粘膜均属此型。被覆粘膜表面特征为无角化，富有弹性，可承受张力。被覆粘膜的上皮层一般较咀嚼粘膜厚，譬如颊粘膜的上皮层有时厚达 500μm 以上。粘膜上皮与固有

层结缔组织的交界往往比较平坦，乳头较为粗短。因此，它们可有一定程度的牵张。在固有层中弹力纤维较多，与胶原纤维相伴，在一定程度上限制了粘膜的延伸。被覆粘膜富有弹性，具有一定的活动度。粘膜下层则较为疏松，牙槽粘膜和口底粘膜的粘膜下层较厚，与下面结构的连接较为松弛。但固有层中的弹力纤维可使粘膜在扩伸后很快恢复原状。舌腹粘膜则牢牢地附着在舌肌上面。软腭有弹性，但活动度有限，在粘膜下层中有大量的腺体分布，粘膜与粘膜下层之间有一层弹力纤维。

3. 特殊粘膜（specialized mucosa）　特殊粘膜是指舌背粘膜。舌背粘膜与口腔任何部位的粘膜都不同，它具有特殊的结构。舌背粘膜的表面具有众多不同类型的乳头，粘膜上皮内还具有特殊的味觉感受器，司味觉。

第三节　各部位口腔粘膜的结构特征

1. 腭粘膜　腭粘膜由两部分组成，前 2/3 为硬腭粘膜，后 1/3 为软腭粘膜。前者属咀嚼粘膜，后者属被覆粘膜。

（1）硬腭粘膜：硬腭粘膜呈浅粉红色，牢固地附着于腭骨膜上面，不能移动。粘膜表面角化层较厚，以正角化为主。固有层为致密结缔组织，有粗大的纤维束，前部较后部厚，乳头较细长而密，有的结缔组织乳头可高达上皮厚度的 2/3。硬腭可分为牙龈区、中间区、脂肪区和腺区等四个区。牙龈区和中间区内无粘膜下层，固有层与下面骨膜紧密相连。脂肪区和腺区均有粘膜下层，其中有很多胶原纤维将脂肪及腺体分成若干个大小不一，形状各异的小隔。腺区内的腺体与软腭的腺体连为一体。

在硬腭前方正中有切牙管乳头，乳头的上皮下有致密结缔组织，其内有退化的鼻腭管。鼻腭管是一条盲管，长度不定，衬以假复层柱状上皮。上皮内还有许多杯状细胞，有一些小涎腺开口到鼻腭管的管腔上。硬腭前方侧部有较多的粘膜皱襞，称为腭皱襞，其隆起部分由致密的结缔组织组成。

在腭中缝的固有层内可以见到上皮珠，尤以切牙管乳头处更为常见，上皮珠细胞呈同心圆排列，中间常发生角化，这是腭突胚胎融合时期留下的上皮残余。

（2）软腭粘膜：软腭粘膜呈粉红色，前界与硬腭粘膜相连续。二者间有明显分界。软腭粘膜上皮较薄，约 0.1～0.15mm 厚，上皮无角化层，固有层内结缔组织乳头少而短，血管较为丰富，粘膜下层疏松，内含粘液腺，即腭腺（图 3-3-2）。此外，还可有淋巴样小结节。软腭粘膜上有味蕾。在它的游离缘，口腔粘膜向上延伸一段，与鼻粘膜相接。

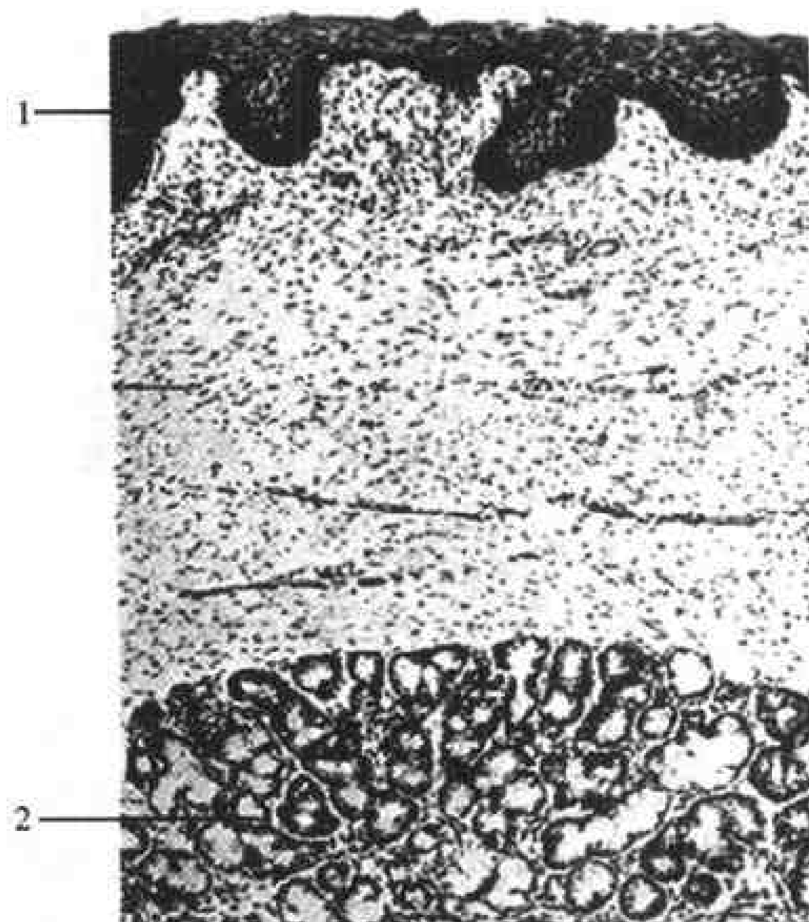


图 3-3-2　软腭粘膜
表层无角化，上皮钉突短而平，固有层纤维纤细而疏松，粘膜下层为腭腺
1. 上皮钉突　2. 腭腺

2. 唇粘膜　唇可分为外侧的皮肤，内侧的唇粘膜，以及两者之间的移行部即唇红等三个部分（图 3-3-3）。

（1）唇的皮肤部：唇的皮肤为中等度角化的复层鳞状上皮，真皮内结缔组织乳头少而短，皮肤部分在其组织结构上的特征是具有皮肤的附属器官，如皮脂腺、汗腺及毛囊等结构。

（2）唇粘膜：唇粘膜上皮为无角化的复层鳞状上皮，棘层较厚。固有层内含致密的结缔组织，有短而不规则的乳头伸向上皮层。粘膜下层较厚，内含有小的混合腺体，即唇腺。此外，粘膜下层内还含有脂肪组织。唇粘膜的粘膜下层与固有层之间无明显界限。唇粘膜附着于口轮匝肌之上。

（3）唇红部：又称唇的移行部。唇红部的上皮有角化，细胞中有很多角母蛋白，所以该部透明度较大，上皮桥粒密度低，细胞胞浆丰富，细丝较少。固有层内结缔组织乳头狭长，其长度几乎接近



图 3-3-3 唇
1. 唇粘膜上皮 2. 唇腺 3. 唇红部
4. 皮脂腺及毛囊 5. 口轮匝肌

上皮表面，乳头中含有许多毛细血管袢，血色可透露于上皮表面，至使唇部呈朱红色。当贫血或缺氧时，唇红部则表现出苍白色或发绀。唇红部粘膜下层无涎腺存在，只偶见皮脂腺，故易于干裂。

3. 颊粘膜 颊粘膜的组织学结构与唇粘膜相似。粘膜上皮无角化，固有层内含有致密的结缔组织。粘膜下层较厚，其中脂肪组织较多，有较多的混合腺体，即颊腺。颊腺与唇腺相连接，颊粘膜后方的粘膜下为磨牙后腺。颊粘膜直接附着于颊肌上，有一定张力，它可随咀嚼活动而不出现皱折。在口角后区的颊粘膜殆线区，有时可出现成簇的粟粒状黄色小颗粒，即异位增生的皮脂腺，称为福代斯斑（Fordyces spot）。

4. 舌腹粘膜和口底粘膜 舌腹粘膜光滑而较薄，上皮无角化，结缔组织乳头多而短，固有层内血管较少，粘膜下层不明显，舌腹粘膜紧接舌肌束周围的结缔组织，小涎腺很少。

口底粘膜较薄，松弛地附着于深层组织之上，有利于舌的运动。粘膜上皮无角化层，固有层乳头较短，粘膜下层内含有脂肪组织。在舌下皱襞处，舌下腺靠近覆盖处的粘膜。口底粘膜与下颌舌侧牙龈粘膜相连，二者间有明显的界限。口底粘膜与舌腹面粘膜相延续。

5. 舌背粘膜 舌背粘膜与口腔内任何部位的粘膜都不相同，尽管它在功能方面是咀嚼粘膜，它也是具有高度延伸能力的被覆粘膜。此外，它还具有众多不同大小和结构的舌乳头，部分乳头具有机械功能，部分乳头内有味蕾结构，具有特殊的感觉功能。

舌是一种肌性器官，其基本组织是由纵横和垂直交错的横纹肌群所组成。肌层表面覆盖一层粘膜组织。全舌由两部分组成，舌前 2/3 为舌体，舌后 1/3 为舌根，二者之间以人字沟（界沟）为界，界沟以前为舌体，界沟以后为舌根。在舌背正中线有一不甚明显的浅沟，即正中沟，沟的后端与人字沟的顶点相汇合，在汇合点的稍后方，有明显的凹陷，称舌盲孔。此乃胚胎时期甲状舌管始端的遗迹。舌体上皮来自外胚层，舌根上皮却来自内胚层，前者由三叉神经的舌神经支配、后者由舌咽神经支配。

舌背粘膜覆盖于舌的表面，在舌根部向两侧反折至腭扁桃体及咽侧壁，向后与会厌粘膜相延续。

舌背粘膜呈粉红色。上皮为复层鳞状上皮，无粘膜下层，有许多舌肌纤维分布于固有层内，故舌背粘膜牢固地附着于舌肌表面不易滑动。粘膜表面有许多小乳头突起，称为舌乳头。由于舌乳头的形态、大小和分布的部位很不一致，因此，可将舌乳头分为丝状乳头、菌状乳头、轮廓乳头和叶状乳头等。每一个乳头内部都有一个由固有层突起形成的轴心，称为初级乳头。初级乳头固有层继续向上皮伸入，形成许多大小不等、数目不定的更细小的突起，称为次级乳头。固有层内含有丰富的血管、胶原纤维和弹力纤维。

（1）丝状乳头：数目最多，遍布于舌背，以舌尖较多，丝状乳头体积较小，略呈锥体形，其高度约 1～3mm，尖端多向后方倾斜，末端具有毛刷样突起。乳头表面有透明角化上皮细胞。上皮的浅层细胞经常有角化和剥落现象。如果这种角化上皮剥落延缓，同时与食物残渣、唾液、细菌等混杂，又附着于乳头表面即形成舌苔。舌苔的色泽、分布、厚薄、干腻等变化可反映一些全身情况的改变，临床上可作为中医辩证施治的重要依据之一。除舌苔外，如果丝状乳头萎缩，则舌背面光秃；如果舌苔剥落呈地图样者，称为地图样舌。丝状乳头在青年时期最为发达，到老年则逐渐变为平滑。

丝状乳头内部的结缔组织构成中轴状突起，称

为初级乳头。初级乳头再分出若干较小的突起，称为次级乳头。初级乳间内含有较多的血管及弹力纤维。

（2）菌状乳头：菌状乳头数目较少，分散于丝状乳头之间，位于舌尖和舌缘。色泽较红，呈圆形头大颈细的突起，高度约 0.7～1.5mm，直径约 0.4～1mm。上皮层较薄，表层无角化。固有层内血管丰富，因而呈红色。有的菌状乳头上皮内可见少数味蕾结构，故亦有味觉作用。

当菌状乳头增生、肿胀、充血并呈草莓状时，临床上称之为草莓舌。当菌状乳头和丝状乳头均发生萎缩，致使舌背表面乳头消失而呈现出光滑一片时，临床称之为光滑舌或镜面舌。

（3）轮廓乳头：轮廓乳头是舌背乳头中体积最大者，数目最少，约 10 个左右，它沿界沟的前方排列成一行，乳头呈柱状形态，每一个轮廓乳头间的四周均有深沟环绕，高度约 1～1.5mm，直径为 1～3mm。沟外舌粘膜稍隆起，形成乳头的轮廓结构。在轮廓乳头的环沟侧壁的上皮内，有许多染色浅淡的卵圆形小体，称为味蕾。在环沟底部附近的舌肌纤维束间有较多的浆液腺，即味腺或埃伯纳腺（ebner gland）。味腺导管开口于环沟底部，其分泌物的冲洗可清除食物残屑及溶解食物，有助于味觉感受器发挥其味觉功能。

（4）叶状乳头：叶状乳头位于舌的两侧缘的后部。在人类叶状乳头已退化成 5～8 条平行的皱襞。正常时此乳头已不明显，一旦发生炎症则可引起肿痛。

（5）味蕾：味蕾是一种味觉感受器，形态呈卵圆形，长约 80μm，厚约 40μm，位于上皮内，主要分布于轮廓乳头的环沟侧壁内。其他如菌状乳头、软腭及会厌等处的粘膜上皮内亦可见到少量的味蕾结构分布。

味蕾是由上皮分化形成的特殊结构。它的基部位于基底膜上，顶端有味孔（taste pore），味孔通于口腔。味蕾主要由两种细胞组成，即味细胞和支持细胞（图 3-3-4）。味细胞，约 10～12 个，位于味蕾中央，呈细长形，细胞长轴与上皮表面呈垂直方向排列，顶部有味毛，基部有神经末梢，以突轴方式与味细胞相联系，胞核椭圆，染色较浓，位于细胞中间。另一种是支持细胞，数目多，呈梭形，一部分支持细胞分布于味蕾周围，一部分支持细胞与味细胞相间排列，细胞体积较大，染色浅淡，胞核圆形或卵圆形。味蕾具有感受甜、咸、酸、苦等功能。

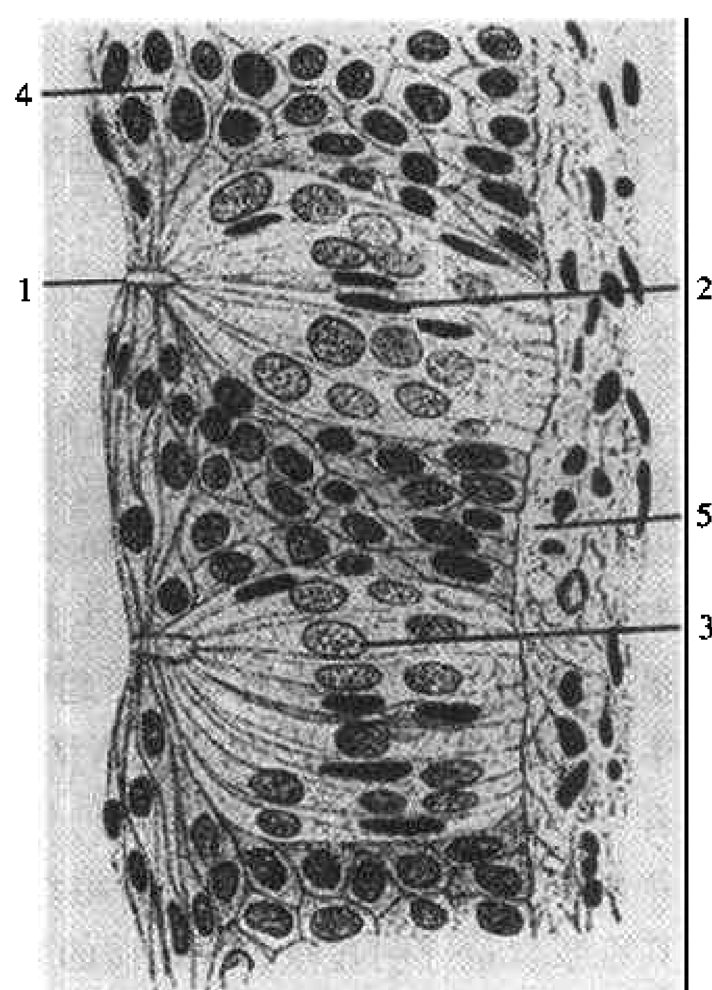


图 3-3-4　味蕾结构示意图
1. 味孔　2. 味细胞　3. 支持细胞
4. 复层鳞状上皮　5. 结缔组织

舌的基本味觉可以分为甜、咸、苦、酸四种。然而对这些味的感觉能力，并非均匀的分布于整个舌面。舌的各部对各种基本味觉的灵敏度均是不同的，一般而言，舌尖区对甜、咸的感觉最为灵敏，其中舌尖的一部分是甜味的灵敏区，而咸味的敏感区则以舌尖的两侧边缘区为主。苦和酸的感觉则以舌的后部较为灵敏，舌体的两侧边缘区对酸的感觉最灵敏，舌根区则为苦味感觉的最灵敏区。以上定性味觉的分布与舌背不同类型乳头的关系密切。譬如舌尖区及其舌尖的边缘区的菌状乳头对甜及咸味的感觉较灵敏；舌体后分的轮廓乳头对辨别苦味较敏感；舌体两侧缘的叶状乳头则对辨别酸味较敏感。不同的味觉与不同的神经分布亦密切相关。苦味和酸味的感觉主要分布在舌的后部，多与舌咽神经的传导有关；而甜和咸味的感觉多分布在舌尖部，故以面神经的鼓索分支的传导有密切关系。

近期的研究认为，味觉不能简单地分为甜、咸、苦、酸四种，而是由一系列刺激形成的一个谱，由此构成了全部的味觉。认为某些化学物质与味蕾的味细胞相接触，产生了味觉。每个味蕾均由许多神经支配，感知了化学物质后就会立即激惹神

经，但目前尚不清楚神经是对一种还是多种刺激后发生反应。一些生理学家的研究还指出，在轮廓乳头有一特殊的感知水的受体。但目前尚未发现相应的形态学结构。

第四节 口腔粘膜的增龄性变化

随着年龄的增长，口腔粘膜的结构变化十分显著。首先表现出粘膜上皮层变薄，继之上皮细胞及胞核大小、形态均发生改变，由于上皮钉突变短，因而上皮与结缔组织接触面变平。此外，舌背粘膜往往表现出丝状乳头数量减少，舌两侧叶状乳头明显增生。如果在饮食中，铁和B族维生素等营养成分摄取量不足时，以上诸多变化则更趋明显。

伴随年龄的不断增大时，机体代谢活动降低，但上皮的有丝分裂活动和组织更新率仍然显示活跃。随着年龄的增长，固有层内结缔组织数量减少，同时其胞浆含量亦明显减少，基质的性质发生改变，胶原出现透明样变性和断裂，弹力纤维的数量却明显增多。此外，血管的改变亦相当突出，唇部和颊粘膜表面可出现血管痣。在老年人，舌腹还可见到静脉曲张小结，但此种改变与患者的心血管状态无明显关系。

随着年龄的增长，粘膜内的小涎腺发生明显的萎缩，萎缩的小涎腺被增生的结缔组织所取代，以至在老年患者中，特别是绝经后的妇女，往往可见到口干，出现烧灼感及味觉异常等表现。上述症状的出现，可能是局部组织变化的表现，亦可能是全身系统性障碍的表现。

第五节 口腔粘膜的功能

口腔粘膜具有保护、感觉、温度调节及分泌等方面的功能。

1. 保护功能　口腔粘膜将深部组织器官与外环境分开并保护深部组织。在正常的摄取，咬切和咀嚼食物时，口腔粘膜既承受压迫，牵拉和剪割，还承受着食物中一些较硬的物质的摩擦。口腔粘膜的上皮和结缔组织均有一定的适应能力，起着良好的保护作用。同时，口腔内还有众多的微生物，它们还产生某些毒性物质，口腔粘膜可起到良好的屏障作用，以使深区组织器官免受感染。

2. 感觉功能　口腔粘膜的感觉功能是多方面的。它能敏锐地感知温度、触摸、疼痛，能够准确的提供发生在口腔内的事件的有关资料。唇及舌的粘膜还可以了解口腔以外的刺激。口腔粘膜上的味蕾更是身体其他部位所不具有的，它可以辨认不同食物的味道。口腔粘膜内的某些受体可能会对水的刺激产生反应，发出干渴的信号。除一般的反应外，吞咽、张口、呕吐、唾液分泌等反射也都与口腔粘膜有着密切的关系。

3. 温度调节功能　人类有体温调节中枢，口腔粘膜在体温调节上已不起多大作用了，只是在某些特殊情况下，譬如小儿发烧等可起部分作用而已。

4. 分泌功能　主要的分泌物是唾液。三对大涎腺产生的唾液经一系列管道进入口腔。口腔粘膜下还分布着众多的小涎腺组织。

（贾问炬）

第四章 涎 腺

涎腺（salivary gland）属外分泌腺，分泌产生唾液流入口腔，故又称唾液腺。涎腺除腮腺、下颌下腺及舌下腺三对大涎腺外，口腔粘膜下还分布着众多的小涎腺，按其所在的解剖部位而命名，如唇部称唇腺、颊部称颊腺、腭部称腭腺、舌部称舌腺，磨牙后区称磨牙后腺等等。

第一节 涎腺的解剖学

三对大涎腺含腮腺、下颌下腺及舌下腺。

腮腺（parotid gland）是最大的涎腺，左右各一，重约18～28g，属浆液腺。位于耳前方，下颌升支后。其主导管横过咀嚼肌的浅面，在前缘折向内，开口于上颌第二磨牙相对应的颊粘膜上，开口处形成一个乳头。腮腺分浅叶和深叶两个部分，与面神经关系十分密切，临床上约有2/5的人还具有一个副腮腺，位于主导管的附近，大小及形状类似豌豆。同样副腮腺亦有导管分支通入主导管，腮腺造影时常可清晰显示出来。副腮腺腺体的组织学结构与腮腺完全一致，因此，发生于腮腺的疾患同样亦可在副腮腺内发生。腮腺筋膜来自颈深筋膜的浅层，在腮腺后缘处可分为浅层和深层，包绕着腮腺，形成腮腺鞘。但腮腺前缘筋膜合二为一，形成咬肌筋膜。

腮腺的感觉神经是耳颞神经和耳大神经。而腮腺的分泌神经是来自耳神经节的节后副交感纤维，然后伴随耳颞神经的腮腺支分布到腮腺内，以司其分泌。

腮腺的血管一是颈外动脉在腺体的后区，相当于下颌支的中、下1/3交界处进入腮腺，二是由颞浅动脉分出小支进入腮腺，并发出面横动脉。颞浅静脉和颌内静脉与颌内动脉伴行，在腮腺内合成面后静脉，向下出腮腺下极，然后分出前后两支，前支与面前静脉汇合并为面总静脉；后支与耳后静脉汇合并为颈外静脉。

腮腺的淋巴汇流到颈深上淋巴结内。

下颌下腺（submadibular gland）体积比腮腺略小，似核桃大小，在下颌骨体内侧，大部分位于颌下三角、颈深筋膜浅层所形成的颌下腺鞘内，有完整的包膜。腺体重约10～18g。其腺体性质属混合腺体，但以浆液性腺泡为主。下颌下腺主导管向前行走，导管长约5cm，在舌系带的两侧肉阜处开口于口腔，开口处有小乳头。导管长而弯曲，因此，涎液流速缓慢，易于淤滞，加之导管口粗大，异物容易进入，易于诱发腺体，尤其是下颌下腺导管内结石的发生。

下颌下腺的感觉神经是舌神经。其分泌神经系来自颌下神经节的交感及副交感神经，在节纤维分布于颌下腺及舌下腺内，专司腺体分泌。

下颌下腺的血管来自颌外动脉沿途的分支，而前静脉在下颌下缘下与颌外动脉伴行，在颌外动脉后方下行至下颌下腺浅面，终于面总静脉。

下颌下腺是否存在淋巴结，意见不一。有学者研究认为约有9%的下颌下腺内存在淋巴结。颌下淋巴结的输出管伴随面前静脉和颌外动脉进入颈深上淋巴结的二腹肌下淋巴结，或直接向后外沿着肩胛舌骨肌下行同肩胛舌骨机淋巴结内。

舌下腺（sublingual gland），是三对大涎腺中体积最小的一对，形似杏仁状，重约2.5～3克，属混合腺体，但腺体内以粘液腺泡为主。位于口底粘膜深面和下颌舌骨肌之间，外侧为下颌骨体内侧的舌下腺窝，内侧为颏舌肌，后与颌下腺延长部相连。舌下腺由一较大和若干较小的腺体组成。后者在大的腺体的上方。约有众多的导管。主导管开口于颌下腺导管附近，或单独开口于舌下肉阜，一些小导管开口于舌下皱襞。舌下腺表面包膜不甚明显，但在腺体内可见到纤维组织间隔。

舌下腺的感觉神经为三叉神经的舌神经。分泌神经纤维由副交感的节前纤维通过面神经的鼓索神经，经舌神经到达颌下神经节交换神经元，节后纤维再经舌神经至舌下腺。此外，舌咽神经亦发出纤维至舌下腺司分泌。交感神经由颈上节发出，伴随血管至舌下腺内。

舌下腺的血管是由舌动脉的分支舌下动脉，在

舌肌与颏舌骨肌之间走行发出的分支而来。此外，颌外动脉的颏下动脉也发出小分支到舌下腺内。舌静脉常与舌下神经伴行。

舌下腺的淋巴汇流入颈深上淋巴结内，或先至颌下或颏下淋巴结再汇入到颈深淋巴结。

小涎腺，主要分布在口腔粘膜下，根据其所在部位，称为唇腺、颊腺、腭腺、舌腺及磨牙后腺等。此外，咽、鼻、喉、鼻窦等处亦有小涎腺分布。

第二节 涎腺的一般组织学结构

大小涎腺均由上皮和结缔组织两种成分所组成。上皮部分是涎腺分泌单位和排泄系统，结缔组织在上皮组织内穿插，将分泌单位和导管分割成若干小叶，支持上皮部分，并形成腺体的包膜，结缔组织内还含有血管、淋巴管和神经组织出入。

上皮细胞形成腺泡和导管，结缔组织则形成被膜、叶间或小叶间隔。

（一）腺上皮

腺上皮构成腺泡和分支导管。腺泡位于最细小的叶间导管末端，呈球泡状或囊泡状，是由一群能分泌唾液成分的腺细胞组成。腺泡的中央区有一狭窄的泡腔。分泌物从细胞内排出后先经过腺腔，然后沿着分支导管逐渐汇合，最终排入口腔，即为涎液。

1．腺泡（acinus） 腺泡连接于导管的末端，由单层腺上皮细胞组成。腺泡外周有一层薄的基底膜包绕，在腺泡与基底膜之间，有一种扁平多突的细胞，称为肌上皮细胞附着于腺泡之上。

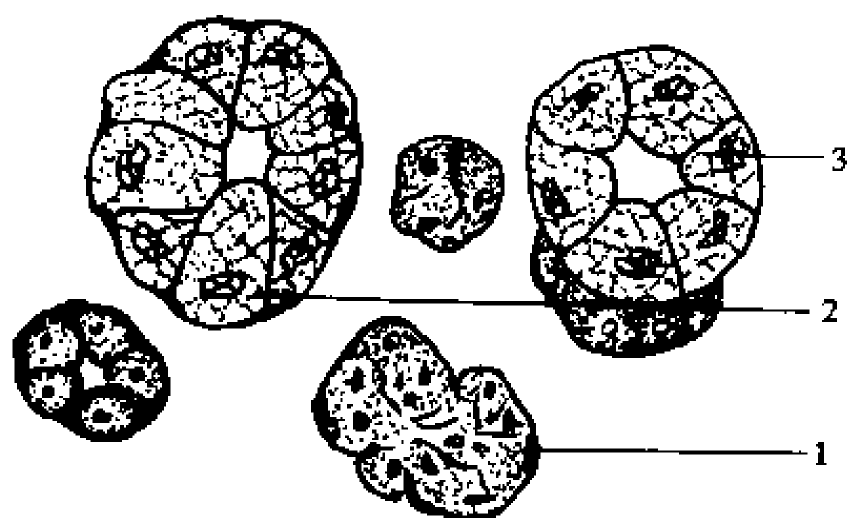


图 3-4-1 腺泡的三种类型
1．浆液性腺泡 2．粘液性腺泡 3．混合性腺泡

由于腺泡的形态、结构和分泌物性质的不同，可分为浆液性、粘液性和混合性三种类型（图 3-4-1）。

（1）浆液性腺泡（serous acinus）：由浆液性细胞组成。腺泡呈球泡状或呈锥体状，在底部较宽，紧附于基底膜上，其顶端向着腔内。胞核圆形，位于近基底部。胞浆色深。组织固定好的，顶端胞浆内可见大量折光性很强的分泌颗粒，称酶原颗粒（zymogen granule），其直径约 1μm。当细胞分泌时，其分泌颗粒减少，同时，细胞体积变小，核仁明显。

电镜下观察，浆液细胞具有一切合成、贮存和分泌蛋白质的细胞特征。表现为粗面内质网发育良好，平行排列在胞核的底部和侧方，其间有许多棒状线粒体。高尔基复合体显著，通常位于胞核的上方。蛋白质在粗面内质网的核糖体部位合成，形成泡，然后转移到高尔基复合体，与碳水化合物直接作用后，浓缩成致密小泡贮存在分泌颗粒之中。此颗粒位于细胞顶端胞浆内，有单位膜包绕。此外，细胞内还散在分布游离核糖体、溶酶体，含过氧化酶体以及微丝、微管等。和邻细胞间可见连接复合体，细胞顶端游离而上有微绒毛。

（2）粘液性腺泡（mucous acinus）：粘液性腺泡由粘液性细胞组成，细胞呈锥体形，分泌产物多时则胞核呈扁圆形，位于细胞的基底部，染色较深，胞浆内含有丰富的粘原颗粒。但在 HE 染色的组织切片中，粘原颗粒常被破坏，胞浆呈透明网状结构，网架是胞浆和沉淀的粘原所组成，着色微嗜碱性、呈淡蓝色。若用破水化合的特殊染色方法，则顶部胞浆着色可明显增强。

电镜下观察，可见在胞浆的基底部含有少量粗面内质网。胞浆中的粘液空泡及高尔基复合体的液泡有其特征。各种唾液粘蛋白的前体在内质网中形成，通过粘液空泡转达到高尔基复合体，再经过进一步转化及浓缩之后，排入腺腔。粘液性细胞之间常无细胞间管。粘液性细胞的分泌物粘稠，主要为粘液。

（3）混合性腺泡（mixed acinus）：混合性腺泡是由粘液细胞和浆液细胞两者组成。粘液细胞组成腺泡的大部分，位于靠近导管的一端，紧接闰管，而浆细胞数量少，排列成新月形帽状覆盖在腺泡的盲端表面，称为半月板（denilune）。浆液细胞的分泌物由细胞间小管通入腺泡内。

肌上皮细胞（myoepithelial cell），肌上皮细胞位于腺泡和小导管的腺上皮与基底膜之间，常规的HE染色下，此细胞难以辨认。若用特殊染色法以显示其碱性磷酸酶活性，或借助于免疫组织化学荧光技术即可显示人类涎腺之肌上皮细胞。光镜下观察，见此细胞体积小，形扁平，细胞有多个分支状突起，该突起呈放射状包绕着腺泡和小导管表面，形似篮子，故又称它为篮细胞（basket cell）。胞核大而扁平，几乎占据整个细胞。电镜下见其突起内充满着纵行排列的微丝，直径约6nm，常聚合成致密小体（dense body），此结构与平滑肌细胞相类似。高尔基复合体通常位子核周部分。此外，还可见细胞含有糖原颗粒及散在分布的线粒体和粗面内质网。免疫荧光、免疫组织化学等研究证实肌上皮细胞内尚存在有肌动蛋白（actin），它可刺激肌上皮细胞导管内压力发生变化，提示此细胞有收缩功能，以协助腺泡和导管排出其分泌物。又由于此细胞位于腺上皮细胞与基底膜之间，借着桥粒与腺上皮细胞相连接，细胞内含角蛋白等上皮细胞的特征性结构与免疫组织化学反应，提示其可能为上皮性来源。

2．导管（duct）　涎腺的导管系统是复杂而分支的，它是腺泡分泌物排泄所经过的通道。分泌物由分支导管系统进人口腔，最先经过最细的终末分支部分的闰管，然后汇集成较粗大的分泌管，该两段导管均位于小叶内，分泌管离开小叶，穿行于小叶间的结缔组织内，分泌管逐渐汇集成较粗的排泄管，最后汇集成总的排泄管，将分泌物排人口腔内，混合形成涎液（图3-4-2）。

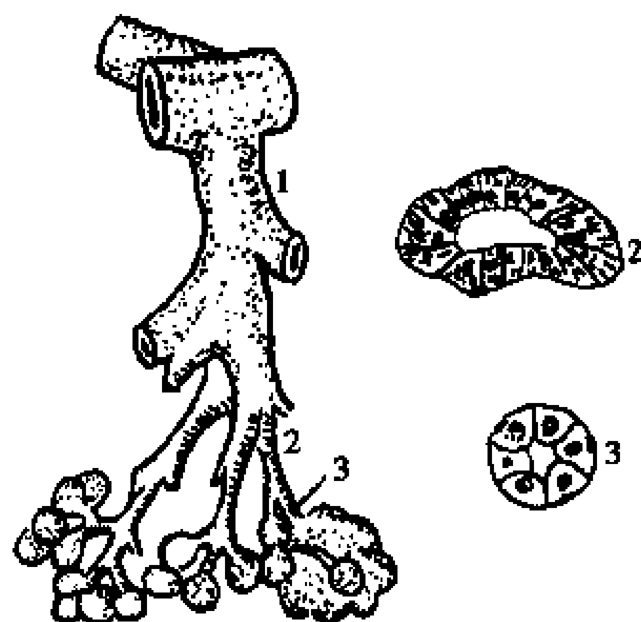


图3-4-2　涎腺腺导管
1．排泄管　2．分泌管　3．闰管

（1）闰管（intercalated duct）：是导管系统中最细小的终末分支部分，连接腺泡与分泌管。长短不一，若粘液细胞多，则闰管较短，反之，粘液细胞少，则闰管较长。例如腮腺的闰管则较长，舌下腺的闰管则短而不易见。在纯粹的粘液腺中，其腺泡则直接连接于排泄管的远端小管上。闰管上皮细胞和基底膜之间有肌上皮细胞存在。电镜下，闰管的基底部胞浆内含有少量粗面内质网。在顶部胞浆内有中等大小的高尔基复合体，在靠近腺泡端的细胞内可见有少量的分泌颗粒。

（2）分泌管（secretory duct）：与闰管相连续，管径较粗，管壁由单层柱状细胞所组成。胞核圆形，位于细胞的中央或基底部。胞浆丰富，染色呈嗜酸性。在细胞的基底中有垂直于基底面的纵纹，所以分泌管又称纹管（striated duct）。电镜下观察，细胞顶部胞浆内有光面内质网、游离核糖体、溶酶体，胞核周围有少量粗面内质网和高尔基复合体，以及微绒毛、连接复合体、桥粒等结构。此外，在上皮细胞基底面，细胞膜内折形成许多垂直的皱褶，其间夹有呈纵形排列的线粒体，这就构成了光学显微镜下所见到的纵纹，与肾小管相似，是转运水和电解质的典型的组织学表现。当其腺泡分泌物流经分泌管时，上皮细胞主动吸收钠，排出钾，并转运水，从而不断地改变着唾液的量和渗透压。分泌管的吸收与排泌功能受肾上腺皮质分泌的醛面酮等激素的调节，而细胞底部的折叠与密集的线粒体则起着明显的“钠泵”作用。

（3）排泄管（excretory duct）：起始于小叶内，与分泌管相连成为小叶内导管，管壁细胞为矮柱状，染色较浅。小叶内导管离开小叶后即汇合为小叶间导管。小叶间导管最后合成一条或几条总导管开口于口腔，这些导管的管径逐渐变粗，上皮从高柱状逐断移行为复层鳞状上皮，与口腔粘膜上皮融合。

（二）结缔组织

纤维结缔组织包绕在腺体表面形成一被膜，被膜再分出纤维间隔，伸人腺体内，将腺组织分隔成众多腺叶和腺小叶。腺叶数目的多少，根据腺体的大小而不同。血管、神经和导管均伴随着被膜、叶间或小叶间结缔组织出人腺体。

每个涎腺都有感觉神经末梢和两种分泌神经，即交感神经（肾上腺素能）和副交感神经（乙酰胆

碱能）的纤维，所以，支配涎腺分泌活动的神经是属于植物性神经系统的，但有的小涎腺有自主分泌活动，而不受神经控制。一般而言，刺激副交感神经时，涎液的分泌量多而稀薄，且富含水分和盐类，但缺少有机质；刺激交感神经时，唾液分泌量少而粘稠，有机质成分较多。除神经传递介质的调节外，雌激素、糖皮质激素、肽类激素等亦可在某种程度上控制着涎腺的功能。但是，它们也仅仅能够改变其唾液的成分而已，而不能使唾液分泌。唾液的分泌仍只能取决于受交感、副交感神经支配的肌上皮细胞。

第三节 涎腺的分布及其组织学特征

一、大涎腺

大涎腺（major salivary gland）包括腮腺、下颌下腺和舌下腺。它们均各有自己的导管系统最终通入口腔。

1. 腮腺（parotid gland） 腮腺是涎腺中最大者，分深浅二叶。浅叶位于外耳前方，深叶位于下颌后凹。腮腺分泌物的排出管称为腮腺导管（stensen duct）。在成年人，此管开口于上颌第二磨牙相对的颊粘膜上，开口处形成一个小乳头。沿腮腺导管部分，有时还可以见副腮腺。

腮腺的腺泡全部由浆液性腺泡组成，故属于纯浆液性腺体。但是，在新生儿的腮腺中还可见有少量的粘液细胞。腮腺腺泡多呈卵圆形，腺泡腔小，闰管较长，且有分支。分泌管较多，染色浅，与着色深的腺泡形成鲜明的对比。在腺泡上皮之分泌颗粒中，除含有均质而致密的基质外，还含有单个球形核，此核居偏心位置，其电子密度明显高于基质。此外，在分泌管上皮细胞顶部胞浆内的分泌颗粒中，可能含有一种蛋白质类的内分泌素—— 腮腺素（parotin），腮腺素的功能是维持腮腺的正常分泌活动，且对骨、软骨及牙等的正常发育和矿化均有一定的促进作用。

在腮腺组织内，尤其是近腮腺表面部分经常伴有淋巴组织。在腮腺的包膜内常见到小的淋巴结，有的淋巴结内亦有腺管组织存在。在包膜外，靠近腮腺的淋巴结内也可见到腺管组织。

2. 下颌下腺（submandibular gland） 下颌下腺的腺体大部分位于颌下三角内，少部位于下颌舌骨肌游离缘的后上方，因此，下颌下腺包绕着下颌舌骨肌的后缘。其导管开口于舌系带的两侧肉阜区，属混合腺，但以浆液性腺泡为主，腺体内含有少量的粘液性腺泡和混合性腺泡。下颌下腺的闰管很短，但分泌管较腮腺者长。在下颌下腺的导管周围常伴有弥散的淋巴组织分布。电镜下观察，下颌下腺中浆液性细胞较腮腺者小，底部和侧面胞膜上有许多折叠，与相邻细胞的折叠呈指状交叉，其分泌颗粒在结构上亦有明显的不同，该颗粒除核大于腮腺和舌下腺外，尚有新月形结构位于颗粒周边区，并紧贴于颗粒膜。

3. 舌下腺（sublingual gland） 舌下腺位于口底粘膜下和下颌舌骨肌之间，由一对较大和众多个较小的腺体所组成，它是三对大涎腺中最小的一对，腺体形似杏仁状，主导管（bartholin duct）开口于颌下腺导管，也偶有直接开口于口腔者。舌下腺腺体表面包膜不明显，但在腺体内可见纤维组织间隔。

舌下腺亦是混合腺，但其中以粘液性腺泡占主要成分。纯浆液细胞很少，它可见于混合腺泡的新月形细胞群中。这些细胞的分泌颗粒亦与腮腺、下颌下腺者不同，不仅其颗粒基质明显少于腮腺和下颌下腺，且胞核的电子密度中等，有时形成单个团块，偏心位；有时形成若干碎块，分散于颗粒基质之中。这些结构上的不同可能反映其各自分泌物性质间的差异。此外，舌下腺的闰管和分泌管均发育不良，腺泡可直接连接于排泄管的远侧小管。

二、小涎腺

小涎腺（minor salivary gland）根据在口腔的解剖部位的不同，有唇腺、颊腺、舌腺、腭腺、舌腭腺和磨牙后腺等。主要分布在口腔的粘膜下层。腺体总数在450～750个之间。此外，鼻咽部、喉、眼眶、鼻窦等处亦有小涎腺分布。

1. 唇腺（labial gand） 唇腺位于上下唇粘膜下层的组织内。少数较大的唇腺也可达口轮匝肌的肌纤维中间。临床上在唇内侧粘膜面可扪及众多粟粒大的小颗粒即为此腺。唇腺属混合腺，但其中主要为粘液性腺泡，仅有少量浆液性腺泡。唇腺的腺

泡大小不一，表面无包膜，其闰管较短。唇腺具有合成和分泌酶的功能，主要分布在导管和半月板的细胞，而不是粘液细胞。唇腺还是唾液分泌 IgA 的主要来源。其浓度比腮腺高出 4 倍左右。下唇的粘液腺易在受伤时发生粘液囊肿。

2. 颊腺（buccal gland） 颊腺与唇腺后部相连，前颊部腺体较为稀少，后颊部腺体量多且体积较大。腺体位于颊粘膜下层，亦可位于颊肌肌束之间，有的甚至穿过颊肌到达颊肌外侧面。属混合腺和唇腺一样，其中以粘液性腺泡为主，亦有少量浆液性腺泡。

3. 腭腺（palatine gland） 腭腺位于硬腭的腺区、软腭和悬雍垂。前界多终止于两侧前磨牙或第一磨牙的联线。腭腺属纯粘液腺，其腺泡数目多达数百个，导管外形不甚规则，通过粘膜固有层时常有导管扩张，腭腺闰管较短，硬腭的腺体位于粘膜和骨膜之间的结缔组织内，软腭粘膜下的腺体多呈球泡状，并成团存在。腭腺在粘膜上的开口常较大。

4. 磨牙后腺（retromolar gland） 磨牙后腺位于上下颌磨牙的磨牙后三角区的粘膜下层内，腺体位置多靠近舌侧；有时磨牙后腺的腺体可深入到下颌舌骨肌肌纤维中，后上方磨牙后腺可与腭腺相连接。此腺属混合腺，但其中以粘液性腺泡为主。

5. 舌腺（lingual gland） 舌腺由浆液腺、粘液腺和混合腺泡三种腺泡组成。位于舌尖腹面舌系带的两侧粘膜下有舌前腺，又称它为 Nuhn 腺；以粘液性腺泡为主，仅有少量混合性腺泡；导管开口于舌系带的两侧。舌前腺由于舌的运动，容易受到下前牙的磨擦而受到损伤，故是粘液囊肿的好发部位之一。在舌根部和舌的两侧缘区粘膜下有舌后腺，舌后腺的腺体性质属纯粘液腺。舌中组腺体位于轮廓乳头环沟下方的舌肌肌纤维束之间，称为味腺，或称为 Ebner 腺，其导管开口于环沟的底部。味腺属纯浆液腺。

6. 舌腭腺（linguo-palatal gland） 舌腭腺位于舌腭皱折的咽部粘膜下，亦可从舌下腺后部延伸到软腭。腺体性质属纯粘液腺。

唇、颊、磨牙后区，腭、舌等处是小涎腺主要的分布区域，因此，这些部位不仅是临床上粘液囊肿的好发区域，而且也是涎腺肿瘤的常见的好发部位。

第四节　涎腺的生理生化

涎腺的分泌是在神经支配之下进行的。腮腺的分泌纤维源于下涎核，途经舌咽神经、鼓索神经及岩浅小神经。副交感节前和节后纤维在耳神经节交换神经元，交换后随耳颞神经进入腮腺。

下颌下腺和舌下腺的分泌纤维源于上涎核，经过中间神经和鼓索，在颌下神经节交换神经元。在舌咽神经和中间神经的副交感纤维之间可能有许多连续的或不连续的吻合。

涎液分泌的机制是一种连续的静止性分泌，是指在无外界刺激的条件下分泌到口腔的涎液，这可能是由于脑干涎核自发性活动的结果。除此以外所分泌的涎液则系咀嚼、气味刺激等所引起。涎液分泌的机制之一是机械的、化学的以及物理的刺激的作用下，刺激了口腔粘膜神经末梢发生兴奋，继而冲动沿传入舌神经、鼓索神经、舌咽神经及迷走神经，最后到达中枢，然后再由传出神经，即为支配涎腺的副交感和交感神经传达到涎腺引起涎腺分泌。涎液分泌的机制之二是在大脑皮层的参予下实现的，即后天生活过程中获得的反应。人在禁食时，食物的形状、颜色、进食的环境等等均可经常形成一种自然的条件反射，引起涎液分泌。

涎腺流量在正常情况下，每天约 1～1.51L，上下波动范围约为 500～600ml。不同腺体在涎液总量中所占的比例不等，最高值为颌下腺，其静止性分泌量最大，约占60%～65%。腮腺约占20%～30%，但对于进食等刺激的反应却大于颌下腺。舌下腺仅占 2%～4%。小涎腺的作用难以肯定。有学者研究报告仅占总量的 7%左右。涎液流量可有生理性变化，如在进食时，受刺激涎液的流率和流量远远超过静止性涎液量。影响涎液分泌的因素众多，诸如昼夜周期性变化、气候、食物的摄取、光线的作用等。此外，还包含年龄、性别以及体力活动等因素，它们都可以影响涎液的分泌量，亦可影响涎液的成分。

涎液的成分中以水分为主，约占 99%以上，固体成分不足 0.7%，其中有机物约占 0.5%，无机物约占 0.2%左右。

涎液中的无机物主要是钾、钠、氯、磷酸钙及重碳酸盐。其次是微量的氟、镁、硫激盐等微量元

素，其浓度随刺激类型和涎液流速而变化。

涎液中的氢离子浓度（pH）在一定范围内变动，介于5.6～7.6之间，pH的平均值约为6.8左右。在无刺激状态下，腮腺和颌下腺的涎液略偏酸，刺激后变成偏碱。

涎液中的有机物主要含有各种蛋白质，其中主要由腺泡细胞分泌的淀粉酶、核酸酶、脱氧核酸酶、过氧化酶和溶菌酶糖蛋白等。此外，还含有一些低分子量的有机物成分，如含氮的混合物（氨基酸、尿素）、葡萄糖、脂肪酸和皮质类固醇及各种免疫球蛋白等。在涎液中，水分约占99%以上；而无机物、分泌性糖蛋白，以及某些血清成分和其他物质则含量不足1%。涎液中的无机物主要含有钠、钾、氯和碳酸氢根等离子。且离子浓度随刺激类型和涎液的流速而变化。涎液pH在6.7～7.4之间波动，但腮腺分泌液的pH波动范围较大，为6.0～7.8左右。涎液有机物主要是糖蛋白，酶有淀粉酶，核酸酶，脱氧核酸酶，过氧化酶和溶菌酶。此外，涎液中还有凝血因子，血浆白蛋白，氨基酸，尿素，脂肪酸和皮质类而醇等。还有多种免疫球蛋白。（详见第九篇）

第五节 涎腺的增龄变化

涎腺随着年龄的增大，其体积会逐渐变小。但由于涎腺的个体差异很大，此种变化要到75岁以后才变得明显。涎腺体积的缩小主要是腺泡部分萎缩，而导管部分反而有程度不同的增生。

伴随年龄的增大，腺体内脂肪组织增多。这种现象在腮腺内尤为明显。腺体内脂肪增多，主要是腺泡和导管细胞内脂滴增多，结缔组织内成熟的脂肪细胞增多。

腺体内的嗜酸性细胞增多，也被认为是一种增龄性变化。该细胞体积大，胞浆内充满嗜酸性颗粒。电镜下观察见这些嗜酸性颗粒富含线粒体。胞核位于中心，呈皱缩状，多因导管上皮细胞变化所致，尤见于大排泄管。它们是特殊类型的退行性变化的终末产物。嗜酸性细胞来自闰管或纹管，有时也可来自腺泡细胞。

随着年龄的增长，涎液流量及其成分亦将产生明显的变化，致使涎液流量减少而粘稠。此种变化的组织学基础表现为腺泡部分萎缩，导管部分增生、阻塞，炎症细胞浸润，间质纤维性变．以及脂肪细胞增多等，均随着年龄增长而日趋加重。

第六节 涎腺的功能

涎腺最主要的功能是产生和分泌涎液。涎液的主要功能是消化食物。此外，尚具有润滑、保护、缓冲、清洁及抗菌作用等功能。与此同时，涎液又是细菌的培养基，使众多的细菌集聚在口腔内，在一定条件下引起口腔疾病的发生。

涎液的消化食物功能，一方面是将食物进行加工，为胃肠道进一步消化食物做好准备。首先是助咀嚼，使食物发生软化，以便于嚼碎，同时，涎液又具有溶媒作用，它可与食物成分形成溶液，以便于刺激味觉感受器官，兴奋食欲，进一步增加涎液的分泌；另一方而涎液中含有淀粉酶，它可以直接分解食物中的碳水化合物。在涎液中主要的消化酶是α-淀粉酶，这是一种主要由腮腺产生，经酶原颗粒分泌到涎液中的分解淀粉的酶。在生理状态下，形成不同链长的麦芽糖和糊精，而不形成葡萄糖。人类的淀粉酶为多肽单链。其分子量为50000～60000D。人体的涎液和胰淀粉酶均含有硫氢基族，酶的理想pH为7.0左右。涎液中的粘液，还具有润滑作用，它可润湿口腔粘膜及牙体硬组织的外表面，以防止其干燥，便于语言和咀嚼运动。亦可作为牙体表而的润滑剂，从而减少牙齿的磨损。同时对食物具有润滑作用，便于吞咽。涎液中的蛋白和盐类，可成为对于口腔内酸碱物质的缓冲物。此外，涎液对口腔粘膜和牙齿还具有自洁作用。

涎腺除产生涎液外，还具有内分泌功能。如腮腺分泌的腮腺素能促进间质生长，降低血清钙，刺激牙本质矿化，提高骨髓温度，促使循环白细胞增多等。

涎腺尚具有防御和保护功能。涎腺中含有一些抗感染的物质，如含有免疫球蛋白，涎液中IgG和IgM的含量较低，但IgA的含量却比血清高出100倍，主要是分泌型IgA（即SIgA）。SIgA是在间质结缔组织的浆细胞中形成的。SIgA在粘膜的局部免疫中起着极其重要的作用，其抗鼻病毒和流感病毒的作用大大优于全身免疫，病毒可通过SIgA及巨噬细胞系统的联合作用而被杀灭。缺乏SIgA的患者对于引起浅表性口腔粘膜病变的病毒

不具免疫能力。此外，溶菌酶在涎液中的大量存在，亦具有保护功能。唾液溶菌酶是一种碱性蛋白，pH大于10，由分子量为15000的多肽单链组成，它有水解革兰氏阳性菌细胞壁上粘多糖或粘多肽的某些成分，使细菌对溶解作用较为敏感，因而溶菌酶具有抗菌特性。过氧化酶在涎腺中大量合成并分泌活跃。在人类，主要是乳过氧化物酶，它同硫氰 盐的氧化产物能使细菌蛋白中的硫醇基氧化，从而抑制其细菌的生长。此外 ，α-淀粉酶主要起消化功能外，它同时在涎液中亦具有防御功能，α-淀粉酶可破坏淋球菌细胞壁上的多糖，也是涎液中较为活跃的淋球菌抑制剂。乳铁质是一种铁蛋白，它能抑制那些需要铁的细菌生长，具有杀灭链球菌的作用。上述抗菌因素在涎液中浓度不高，单独作用不足以对口腔菌系造成影响，但它们能保持一种协同作用，继而行使其抑菌功能。

涎液成分在口腔损伤或手术后起凝血功能。人体涎液中含有脂蛋白凝血激酶（Ⅲ因子）。血液与涎液混合后，凝血时间缩短，实验结果表明，血液与涎液之比为1∶1时，血凝时间，可明显缩短。

（贾问炬）

第五章　颞下颌关节

第一节　概　　述

颞下颌关节(temporo-mandibular joint，TMJ)乃是颞骨与下颌骨组成的关节,由颞骨的下颌关节凹和关节结节与下颌骨的髁突所组成。在颞骨的下颌凹与下颌骨的髁突之间有一纤维性板,称为关节盘。

颞骨关节面的后份是凹人的，其前份则是凸起的。这一卵圆凹面形的关节窝，后起于岩鼓裂隙，前部直达凸起的关节结节。在前后方向的纵切面中，关节结节乃是显著的凸起部分，而其前面的平面，则略显凹陷。关节结节突起的大小，并不完全相同，其半径为5～15mm。关节窝与关节结节均是卵圆形的，其长轴乃是呈左右横行的方向。下颌髁突关节面的形状与长轴方向，则与颞骨关节窝的情形相似。颞下颌关节的关节部分，乃是覆盖着纤维的或纤维软骨组织，而不是透明软骨，这一点与人体中的其他关节是不同的。

关节盘乃是一个卵圆形的纤维板，其周围边缘与关节囊相连合。关节盘将关节间隙分成上下两个腔；位于髁状突与关节盘之间者，称为关节下腔；位于关节盘与颞骨之间者，称为关节上腔。关节盘在矢状切面中的形状，是两面凹陷的，而中央部分则较薄。但中央穿通者极少见。前后边缘较厚，尤其是后缘更厚。翼外肌的外侧纤维，紧紧附着于其边缘。

关节囊是松弛的外围纤维囊，在其侧面有颞下颌韧带。关节内的滑膜，亦是像关节腔一样分成上下两个部分，上部由颞骨关节面的边缘到关节盘，下部从关节盘伸展到下颌骨髁突的颈部。

第二节　颞下颌关节的组织学结构

颞下颌关节的组织结构，可分为骨组织（含下颌骨的髁突及颞骨下颌凹、关节结节）、关节纤维软骨、关节盘及关节囊等四个部分。兹将颞下颌关节各部分的组织学结构分述如下：

一、骨　组　织

下颌髁突的组成，乃是在典型松质骨的外面覆盖着一薄层密质骨。成年人的下颌髁突（condyle）表面被覆盖纤维软骨，根据软骨的结构不同，从深层到表层可分为四个层区。

1. 钙化软骨层　此层为髁突覆盖组织与骨之间的联系，常可见钙化。

2. 肥大层　该层是一层富有胶原纤维的软骨带，含有较多的软骨细胞，一般约4～5列。而老年人此带很薄，甚至消失。

3. 增殖层　此层位于肥大层的浅面，在发育期由许多密集的小细胞组成，可见有丝分裂象。老年人此带不很清晰。此层细胞可分化出肥大层内的软骨母细胞和软骨细胞，还能分化出成纤维细胞。增殖层乃是髁突软骨生长活动的部位。因而，它是髁突软骨的生长和形成中心，在整个关节面的改建和修复中亦起着十分重要的作用。

4. 关节表面层　此层位于增殖层的浅面，它由致密的结缔组织所组成，其中胶原纤维的排列与髁状突关节面平行。此带一般约为10列左右的纤维细胞。随着年龄的增长，此带的细胞成分逐渐减少。

髁突的表面纤维软骨下方为骨组织，由皮质骨和松质骨构成。皮质骨亦称为密质骨，为一薄层骨板覆盖在松质骨的外面，下方为松质骨。骨小梁的排列方向与皮质骨垂直，所以它具有较大的支持力。年幼者皮质骨较薄，骨小梁较细。随着年龄的增长，骨小梁逐渐增粗，骨髓腔变窄小，红骨髓逐渐为脂肪组织所代替，皮质骨增厚。

二、关节窝和关节结节

关节窝和关节结节表面均有一薄层皮质骨覆盖，下方为松质骨，骨小梁的排列方向与骨表面垂直。关节窝骨质表面有一薄层纤维结缔组织覆盖，由于其纤维的排列方向不同，可分成两层。内层纤维与骨表面有一定角度，其中有较多的血管分布；

外层纤维与骨表面平行排列，无血管分布。关节结节前方表面的覆盖层较厚，为纤维软骨，可分为关节表面层、增殖层、纤维软骨层和钙化软骨层，但增殖层不很清楚，钙化软骨层亦较薄。

三、关 节 盘

位于关节窝和髁状突之间，略呈椭圆形，其周围与关节囊相接。年轻人的颞颌关节盘由致密的纤维结缔组织所组成，颇似韧带，因其中的纤维较平直，且排列很紧密，纤维的性质大部系胶原纤维，而弹力纤维亦分布于关节盘之内，不过数量较少。关节盘中央较薄，前、后缘较厚。成年人的关节盘比儿童和年轻人厚，其中一些成纤维细胞可变成类软骨细胞，随着年龄的继续增大，类软骨细胞可变成真正的软骨细胞。所以在年龄增长时，人的关节盘内，常含有透明软骨小岛。由于成纤维细胞的不断分化，产生类软骨细胞、真正软骨细胞及透明基质。由于软骨细胞的存在，乃可增强纤维组织的抵抗力和弹力。成年人的关节盘从前到后可分成前带、中带、后带三带及双板区，双板区构成关节盘的后附着。

1. 前带　为致密的胶原纤维和弹力纤维构成，胶原纤维排列有一定方向，主要为前后方向，其中有血管和神经分布。前带又分为上下两个板，上板与关节结节的前缘相连，下板与髁突头部相连，两板之间有翼外肌上头插入关节盘，翼外肌下头与髁状突颈部相连，这就保证了关节盘与髁突的同步运动。

2. 中带　中带由前后方向排列的胶原纤维和弹力纤维组成，其中无血管神经分布。中带的上下面均衬以纤维型滑膜。

3. 后带　后带由胶原纤维和弹力纤维组成，但胶原纤维排列方向不定，其中无血管神经分布，其上下面均衬以纤维型滑膜。

4. 双板区　关节盘后方为双板区，分成上下两个板，上板（superior lamella）很厚，由胶原纤维和粗大的弹力纤维组成，后方止于关节囊韧带，并与韧带合为一体，附着在鳞鼓裂上。下板（inferior lamella）即下颌后附着，较薄，主要为粗大的胶原纤维，无弹力纤维。上下板之间为含有大量血管神经的疏松结缔组织，还有脂肪组织。

关节盘内的纤维组织相互交错，排列紧密，盘内大部分是胶原纤维，仅有少量的弹力纤维。纤维母细胞扁平，较长，胞浆突起伸入纤维束之间。随着年龄逐步增大，有的纤维母细胞变成软骨样细胞，并能分化成真正的软骨细胞。老年人的关节盘内还会出现透明软骨小岛。软骨样细胞、软骨细胞、透明软骨都是由纤维母细胞分化而来的。

四、关 节 囊

颞下颌关节外面有关节囊包绕。关节囊外层是致密的纤维结缔组织，它们与关节韧带相连，内层是滑膜。纤维层致密度很不一致，前后是疏松的结缔组织，近中和外侧则是致密的胶原组织，胶原纤维与关节盘相连。关节囊上半部分较松弛，而后方则紧贴于鳞鼓裂上，前方附着于关节结节，其余部分附丽在关节窝。关节囊的下半部紧紧附贴于髁突的颈部，与骨膜融为一体。

五、关 节 韧 带

与颞下颌关节发生密切关系的韧带有三个，但仅有颞下颌韧带（temporomandibular ligament）起作用。颞下颌韧带呈三角形，底部位于颧弓的根部，朝向前下，止于髁突颈部。它紧靠着关节囊，起加强关节囊的作用。该韧带由致密的纤维组织组成，其间有弹力纤维，韧带内只有纤维母细胞。韧带不可延伸，但有弹性。蝶下颌韧带（sphenomandibular ligament）是麦克尔软骨的残余。茎突下颌韧带（stylomandibular ligament）是深部颈筋膜游离缘的增厚。

六、滑　　膜

颞下颌关节是滑膜关节，但它又与其他滑膜关节不同，表面无透明软骨，只有致密的、无血管的纤维组织。滑膜为薄层的结缔组织。关节的血液供应只限于外周，关节囊内有滑膜，血液供应充足，但骨面和关节盘表面无滑膜。滑膜并非真正的膜，其细胞间的距离宽约 1μm，细胞之间常无常见的附着结构，细胞基底部也无基底膜存在。滑膜的厚度不等，薄者仅 1 个细胞，厚者有几个细胞。滑膜的腔面有众多的皱折和滑膜绒毛，在后部更多。滑膜可分为两层，外层为血管层，再外面则是关节囊的纤维组织。内层为细胞层，滑膜的细胞层由 1～4 层细胞组成。滑膜的细胞形态似纤维母细胞，亦

似巨噬细胞，不属于上皮。外层为疏松的结缔组织，血管较为丰富，还可见神经。此外，还可见纤维母细胞、巨噬细胞、肥大细胞和脂肪细胞等。滑膜与滑液的形成有密切关系。滑液为清亮的稻草色液体，具有粘稠性，由蛋白多糖组成，有丰富的透明质酸，还含有粘液素、脂肪和酶。它从毛细血管网丰富的滑膜中弥散出来，分布在关节腔内。滑液内含有少量的单核细胞、巨噬细胞和淋巴细胞。炎症时细胞增多。偶见游离的滑膜细胞和多形核白细胞。分析滑液的化学成分，可知它主要是血浆的透析物。滑液能润滑关节，使关节能更有效地活动，减少损伤，且具有营养覆盖于髁突和关节结节表面组织和关节盘的作用。滑膜内层细胞具有分泌功能，受神经控制。

七、颞下颌关节的血管与神经分布

颞下颌关节的动脉来自颌内动脉的耳颞分支。血液主要回流到翼丛。关节囊壁上有丰富的血管丛，与滑液的产生有着密切关系。关节的双板区亦有丰富的血管丛。

颞下颌关节的神经主要来自三叉神经下颌支的耳颞神经的关节分支、咬肌神经和颞深神经。关节囊处有游离神经末梢的受体。而关节盘中心无神经分布。由于人类关节囊内有丰富的游离神经末梢，因此，对疼痛非常敏感。此外，在关节囊内还可见少量的皮下神经终末器官即 Ruffini 小体、环层小体和高尔基肌腱小体等。

第三节 颞下颌关节的临床特征

颞下颌关节下颌凹的骨组织很薄，因此，当有强大的外力作用于下颌支髁突进入下颌凹时，这种菲薄的下颌凹骨板就极易发生骨折，甚至造成脑膜和脑实质组织的严重损伤。

颞下颌关节的结构，与功能需要有着密切的关系。也就是说咀嚼运动可以改变关节的结构。作用力大小和方向的改变均会使骨组织结构发生变化，骨表面的纤维组织和关节盘发生退行性变，严重时还会发生器质性损伤，给功能带来严重的损害。若损伤较轻，还能发生代偿和部分修复。

咬合与颞下颌关节的关系不协调时，关节的功能会发生紊乱。肌肉运动不协调时，关节功能亦会发生紊乱，其临床表现为关节疼痛，可放射至颞部、眶部和耳部，张闭口运动中会出现杂音，张口受限，甚至可出现牙关紧闭等症状。外伤或张口过大时，下颌髁突向前滑动，超过关节结节，无法自行复位时可造成关节脱臼等。

第四节 颞下颌关节的运动

颞下颌关节的运动很复杂。由于左右两个关节在同一下颌骨上，它们往往作为一体而活动，也由于下颌骨上有牙齿，因此颞颌关节的运动有时必然受到咬合的影响。下颌骨本身可升可降，亦可行侧方运动，还可前伸后退。但关节的活动仅由髁突在某个平面上的转动和滑动所组成。开口时，髁突先发生转动，继之髁突和关节盘一并向前向下移动，到达关节结节的后坡。此时双板区紧张，以防止关节盘进一步滑动。关节盘双板区前移、占据了先前由关节盘前部和中部所占据的关节窝位置。髁状突进一步转动，到达关节盘前方，下颌骨即充分下移，口张开。闭口时，这些活动刚好相反，双板区的弹力纤维协同关节盘恢复原位。

侧方运动时，一侧关节固定，对侧关节的髁突移位到关节结节处。前伸时，双侧髁状突向前滑动到关节结节，伴轻度转动。

颌骨运动是若干肌肉相互协调运动的结果。开口运动主要是翼外肌侧份起作用，闭口运动则主要是颞肌、咀嚼肌和翼外肌内份共同起作用。

（贾问炬）

第六章　牙齿的发育

牙齿的发育（development of teeth）经历一个长期、复杂的过程。乳牙从胚胎第2个月开始发生，到3岁多，牙根完全形成。恒牙在胚胎第4～5个月开始发生，直到20岁左右，才完全形成。以单个牙齿为例，如乳中切牙从开始发生到牙根完全形成，约需两年左右的时间，而恒中切牙则需要10年左右才能完成。

牙齿的发育是一个连续的过程，包括生长期、矿化期和萌出期（图3-6-1）。这种复杂的发育过程是机体其他器官所没有的，如肝脏、心脏等重要脏器官均只有生长期，骨骼系统也只有生长和矿化两个时期。然而，牙齿不但要生长、矿化，还要萌出到口腔，才能行使其功能。所以，每个牙齿的发育都必须依次经历3个过程，即生长、矿化和萌出。



图3-6-1　牙齿发育的全过程
1. 牙蕾　2. 帽状期　3. 钟状期　4. 牙齿硬组织形成　5. 开始萌出　6. 发育成熟

第一节　牙胚的发生及发育

一、牙板的发生

牙板发生在胚胎的第6周时。此时覆盖在原口腔的上皮由两层细胞组成，外层为扁平的上皮细胞，内层为矮柱状的基底细胞。在相当于将来的唇（颊）沟或牙槽嵴区，深层的外胚间充质组织诱导上皮增生。开始仅在上下颌弓的特定点上，上皮局部增生，很快增厚的上皮相互连接，依照颌骨的外形形成一马蹄形上皮带，称为原始上皮带（primary epithelial band)。此弓形的上皮带上下颌各有一个。大约到了胚胎的第7周时，此带继续向深层生长进而增殖、分裂成两个弓形板。外侧（唇颊）方向生长的上皮板，称为前庭板（vestibuler lamina)，将来参与口前庭的形成。内侧（舌腭）方向生长的上皮板称为牙板（dental lamina)，在胚胎的第8～10周时，前庭板继续向深层生长，与发育着的牙槽嵴分离，前庭板表面的上皮发生变性，进而形成口腔的前庭沟。而牙板向深层的结缔组织内伸延，在其最末端细胞不断增生，进而发育形成牙胚。

牙板的上皮向深层结缔组织增殖，各分别形成10个球状的上皮隆起，这就是将来产生乳牙釉质器的原始器官，称为成釉器（enaml orgen)，日后形成牙釉质。成釉器起源于口腔外胚层。乳牙的成釉器形成后不久，在成釉器的舌（腭）侧面，牙板继续向深部结缔组织内增殖，将来发育形成恒牙的牙板，日后形成恒牙的成釉器。在20个乳牙的成釉器的腭（舌）侧增生形成20个恒牙的成釉器。而恒牙的第一、二、三磨牙将是从第二乳磨牙的远中侧的恒牙牙板上延伸发育而来。

在牙板的发育过程中，如果牙板出现过剩增殖，日后则可形成额外牙或多余牙；如果牙板不发育，则日后可出现牙齿的缺失；如果牙板在发育过程中出现发育异常，则日后可出现牙源性肿瘤。

二、牙胚的形成与发育

（一）牙胚的形成

牙胚的形成是在成釉器形成后不久，成釉器深

部的间充质开始增殖，逐步形成一团较为致密的细胞团，称为牙乳头（dental papilla），它日后将形成牙本质。在牙乳头形成的同时或稍后，围绕牙乳头和成釉器的间充质亦开始增殖与分化，这些逐渐呈环形排列的间充质，称为牙囊（dental follicle），它日后将形成牙骨质、牙周膜和固有牙槽骨。牙胚由成釉器、牙乳头和牙囊三个部分组成。牙胚的发生是口腔上皮和外胚间充质（间叶）组织相互作用的结果。

（二）牙胚的发育

成釉器的发育：在牙胚的整个发育过程中，成釉器首先形成。成釉器的发育是一个连续的过程，可分为以下三个发育时期，即蕾状期、帽状期和钟状期。

1. 蕾状期（bud stage） 在牙板最末端 20 个定点位置上，上皮细胞迅速向下增生，形成圆形或卵圆形突起，形状似花蕾，即是乳牙早期的成釉器。蕾状期的成釉器是成釉器发育的最早期形式，其组织学特征是一团上皮细胞尚处在未分化阶段，细胞形态特点类似于基底细胞，呈立方或矮柱状。邻近的间充质细胞增生活跃。

在牙弓的每一象限内，最初发生的成釉器只有 4 个，即乳切牙、乳尖牙和第一乳磨牙、第二乳磨牙，此阶段约在胚胎的第 10 周左右发生。

2. 帽状期（cap stage） 成釉器随着牙蕾细胞的继续增生，牙蕾的体积也开始逐步增大，由于牙蕾各部分的生长发育不一致，基底部向内凹陷，其形状似帽状，故称为帽状期的成釉器。此时，成釉器的上皮细胞除有大量的增生以外，其组织学特征是帽状期的成釉器已逐步分化为三层细胞：位于成釉器的周边是一单层的立方状细胞，称为外釉上皮，外釉上皮借牙板与口腔粘膜上皮相连续；在成釉器的凹面，与牙乳头接触的上皮，称为内釉上皮，该处有基底膜将内釉上皮与牙乳头分开，由半桥粒将内釉上皮面定在基底板上。内釉上皮和外釉上皮相连处称为颈环。内釉上皮是一层矮柱状细胞。在内外釉上皮之间的细胞呈星形，细胞有长的胞浆突起，突起相互连接成网状，故称此层为星形网状层。星形网状层内细胞之间充满着富含蛋白的粘液样液体，它对内釉上皮细胞有营养和缓冲作用，以保护成釉器免受损伤。

外胚间充质组织被成釉器凹陷部分包围，间充质细胞增生形成牙乳头。环绕在成釉器周围的外胚间充质组织则逐步形成致密的结缔组织层，包裹着成釉器和牙乳头，此环形排列的纤维组织称为牙囊。成釉器、牙乳头和牙囊三个部分共同构成牙胚。牙胚是整个牙齿和它的支持组织结构的母体组织。

3. 钟状期（bell stage） 随着成釉器的继续发育长大，上皮凹陷更深，其周缘继续生长，形似古庙的吊钟，故称为钟状期的成釉器。此期成釉器已步入成熟期，其凹陷面的形状已被确定。如前牙，此期成釉器的凹面呈切牙形态，如果是后牙，此期成釉器的凹面则呈磨牙的形态。此期成釉器的组织学特征是细胞在 3 层基础上逐步分化为 4 层。且各层细胞进一步分化成熟。

（1）内釉上皮层（inner enamel epithelium）：由单层细胞组成，并整齐地排列在基底。在颈环处与外釉上皮相连。从牙颈部到牙尖，内釉上皮的分化程度各异。内釉上皮开始是矮柱状，逐步到分化成熟时则呈高柱状，此时称它为成釉细胞，成釉细胞的直径为 4～5μm，高约 40μm。这些高柱状的成釉细胞侧面由联接复合体相连，与内釉细胞浅层的中间层细胞则以桥粒相连。在成釉细胞的分泌釉质基质活动之前，细胞内的细胞器重新定位，即细胞核远离基底膜；高尔基复合体位于细胞核的侧面；线粒体和粗面内质网发达，位于细胞的远端 1/3 处，成为成釉细胞内主要的细胞器。

（2）中间层（stratum intermedium）：在内釉上皮与星形网状层之间，有 2～3 列扁平细胞组成。细胞核扁平或卵圆状。在钟状期的早期阶段，细胞核居中，高尔基复合体、粗面内质网、线粒体和其他细胞器的数量极少，到钟状期的晚期阶段，细胞间隙增大，与成釉细胞之间的距离缩短，便于牙囊中的毛细血管输送营养。

（3）星形网状层（stellate reticulum）：由于细胞间液体增加，此层膨胀增宽，细胞呈星状，有长的胞浆突，与邻近细胞胞浆突彼此相连，在釉质形成开始之前，此层细胞萎缩，致使成釉细胞与邻近外釉上皮输送营养的毛细血管间的距离缩短，便于牙囊的毛细血管输送营养。

（4）外釉上皮层（outer enamel epithelium）：此层细胞呈扁平形或矮立方状，在钟状期的后期阶段，当釉质开始形成时，外釉上皮层细胞平整排列

形成众多皱褶。牙囊邻近的间充质细胞进入上皮皱褶之间，其中含有毛细血管袢，为成釉器旺盛的代谢活动提供丰富的营养。

（三）牙乳头的发育

在钟状期，牙乳头被成釉器凹陷部包围的外胚间充质组织增多，并出现细胞的分化。在内釉上皮的诱导下，牙乳头的外层细胞逐渐分化出高柱状的成牙本质细胞。这些细胞在切缘或牙尖部为柱状，在牙颈部成牙本质细胞尚未分化成熟，细胞为立方状，具有产生牙本质的潜能。牙乳头在牙齿发育中具有重要的作用。

现已证明，牙乳头是决定牙齿形状的重要因素。如将切牙的成釉器与磨牙的牙乳头重新组合，结果形成了磨牙；与此相反，将切牙的牙乳头与磨牙的成釉器重新组合，结果形成了切牙。此外，牙乳头还可以诱导非牙源性的口腔上皮形成成釉器。

（四）牙囊的发育

在成釉器的外周，外胚间充质组织呈环形排列，间充质细胞产生牙囊，其中含有丰富的血管，从而保证了组织形成时期所需的营养。

在乳牙胚形成之后，在牙胚的舌侧，从牙板游离缘下端形成新的牙蕾，并进行着上述相同的发育过程，形成相应的恒牙胚。所有乳牙除第二磨牙外，达到这一发育期约需 10 周，恒牙胚形态发生需 2～4 周才能完成。所有恒牙的牙蕾在胚胎的第 4 个月时形成。在乳磨牙胚形成之后，牙板的远中增生延长，与上下颌弓的长度相协调，并对下颌升支的发育和上颌结节处的恒牙胚的发生起重要作用。第一恒磨牙的牙胚是在胚胎的第 4 个月时形成；第二恒磨牙的牙胚是在出生后一年时形成；而第三恒磨牙的牙胚的形成是在出生后 4～5 岁时。牙胚的活动期从胚胎发育的第 6 周开始，持续到出生后第 4 年，整个活动期约 5 年的时间。

（五）牙板的结局

牙板乃是成釉器发生过程中的过渡组织。当成釉器分化完成，开始增生产生牙体组织之前，牙板被间充质侵入而穿孔、断裂，并逐渐退化消失。此时，成釉器与口腔粘膜上皮失去联系。有时有些残留的牙板上皮，以上皮岛或上皮团的形式存在于颌骨或牙龈之中，如婴儿出生后不久，偶见牙龈上出现针头大小的白色突起，即上皮珠，俗称马牙，可自行脱落。在某些病理情况下，残留的牙板上皮，可成为牙源性上皮性肿瘤或囊肿的起源。

第二节　牙体组织的形成

一、冠部牙体组织的形成

牙齿硬组织的形成与骨组织基本相似，也有生长中心，从生长中心开始形成硬组织。前牙的生长中心位于切缘和舌侧隆突的基底膜上，磨牙的生长中心位于牙尖处，釉质和牙本质的形成过程具有严格的规律性和节拍性，交叉进行。成牙本质细胞先分泌形成一层牙本质基质后，紧接着成釉细胞分泌形成一层釉质基质，如此交叉进行分泌，层层沉积，直至达到牙冠的厚度。

1. 牙本质的形成　在钟状期后期，成釉器的内釉上皮分化成熟，并对牙乳头发生诱导作用。与内釉上皮基底膜相接触的牙乳头细胞，开始分化成高柱状的成牙本质细胞，该细胞核位于细胞的基底部，在细胞的顶端细胞器增多，有发达的高尔基复合体、粗面内质网与核糖体。这些结构表明细胞已具备了合成蛋白质的功能。成牙本质细胞通过细胞顶端的胞浆突起中的分泌泡，将蛋白质分泌到细胞外，最先形成尚未矿化的胶原基质即前期牙本质。当成牙本质细胞分泌一段牙本质基质后，成牙本质细胞便逐步离开基底膜，即未来的釉牙本质界，向牙髓中心方向移动。与此同时，在成牙本质细胞后面，留下一短粗的胞浆突，即成牙本质细胞突起，这些细胞突起被埋在前期牙本质的基质之中。

在牙本质基质形成时，牙本质细胞胞浆突起偶有几个突起穿过基底板至成釉细胞之间，日后则成为釉梭。

牙本质的形成，首先是有机胶原基质的形成，然后是羟磷灰石结晶的沉积。胶原纤维最早出现在基底膜下方，聚集在无结构的基质内，与基底板垂直。大部分胶原纤维在深层形成致密网，组成牙本质的基质。其中纤维的排列方向大致与牙本质表面平行，并贯穿于成牙本质细胞突起之间，形成未来的牙本质小管。

牙本质基质的矿化　牙本质基质形成后立即进行矿化，基质形成一层即开始矿化一层。当成牙本质细胞一边形成牙本质基质，一边形成一些基质小泡，这些小泡分泌到牙本质基质中。细胞外小泡内

含有微小的羟磷灰石结晶，以后晶体长大，小泡膜破裂，泡内的晶体便成簇地分散到前期牙本质的基质之中。以后晶体继续长大，并相互融合，最终前期牙本质基质矿化。在矿化过程中，羟磷灰石晶体沉积在胶原纤维内和表面，并沿着纤维的长轴排列，在牙冠部最先形成的牙本质，称为罩牙本质，该牙本质厚度约 20μm。罩牙本质形成后，围绕牙髓牙本质继续形成，称为髓周牙本质，构成牙体组织的大部分。牙本质的形成与矿化均是从釉牙本质界开始的，在牙尖区呈圆锥状，一层一层有节律地沉积，直至牙冠厚度的完全形成和牙齿开始萌出。

牙冠的牙本质每天沉积约 4～8μm，逐渐增加，当牙齿萌出后，牙本质的沉积每天减少约 0.5μm。每天新形成的牙本质与先形成的基质之间，在光学显微镜下观察可见到一明显的生长线，这是基质形成变慢或休止，继而使矿化发生改变所留下的痕迹。

牙根部的牙本质形成与冠部牙本质形成相似。略有不同的是它开始于赫特威（Hertwing）上皮根鞘内侧面。其发育过程后述。

2. 牙釉质的形成　当冠部牙本质开始形成后，成釉细胞开始分泌形成釉质基质。成釉器的内釉上皮分化出具有分泌活动的成釉细胞。首先，成釉细胞在接近釉牙本质界的一端，胞浆形成一个短钝的圆锥体突起，称托姆斯（Tomes）突，突内含有丰富的粗面内质网、线粒体及分泌颗粒。在托姆斯突与成釉细胞体交界处出现终棒，它是胞浆物质浓缩物与增厚的细胞膜紧密结合。釉质基质在粗面内质网中合成，在高尔基复合体中浓缩，之后从细胞的顶端和突起的周围分泌出来。新分泌的釉质基质，以有机成分为主，主要是角蛋白，其中含有的矿物盐仅占矿化总量的 25%～30%。从电子显微镜观察最新的矿物盐是羟磷灰石微晶。

每根釉柱均由 4 个成釉细胞参与形成，一个成釉细胞形成釉柱的头部，3 个相邻的成釉细胞形成釉柱的颈部和尾部，使釉柱呈球拍状。成釉细胞与它们所形成的釉柱呈一角度，因而成釉细胞和新形成的釉质表面交界处，呈锯齿状，托姆斯突位于这些凹陷之中。

当釉质基质形成至牙冠应有的厚度时，从生发中心开始，釉质基质沿着牙尖和切缘向牙颈的方向全部矿化，致使釉质成为机体中矿化程度最高的组织。在新形成的釉质中，羟磷灰石晶体短而小如针形，且数量稀少。在成熟的釉质中，羟磷灰石晶体的体积逐渐增大，呈板条状，且数量增多。釉质中的水和有机物成分很快被吸收。此过程贯穿在釉质形成的全过程。当釉质基质形成后，成釉细胞内的终棒消失，顶端的细胞膜形成皱褶，此结构更加有利于吸收釉质中的液体。当釉质中有机物被吸收后，留下宽的间隙以容纳增多和长大的矿物盐晶体。

牙冠形成后，成釉细胞变短，细胞器数量逐步减少，在釉质表面分泌一层无结构的有机物薄膜，覆盖在牙冠的表面，称为釉小皮，细胞通过半桥粒与釉小皮相连。

釉质发育完成后，成釉器中的成釉细胞、中间层细胞和外釉上皮细胞结合在一起，形成一层扁平的鳞状上皮覆盖在釉小皮上面，称为缩余釉上皮。当牙齿萌出到口腔中，缩余釉上皮逐渐退缩到牙齿的颈部，附着在牙齿颈部表面，形成牙龈的结合上皮。

3. 牙髓的发生　牙髓的原始组织是牙乳头。当牙乳头周围有牙本质形成时才叫牙髓。牙乳头决定牙齿的形态。牙乳头除底部与牙囊组织相接外，四周均被形成的牙本质所覆盖。牙乳头的细胞为未分化的间充质细胞，逐渐分化为星形的成纤维细胞，即牙髓细胞。随着牙本质不断地形成，成牙本质细胞逐渐向中心移动，牙乳头的体积逐渐缩小，等到原发性牙本质完全形成，余留在髓腔内的血管、结缔组织等即为牙髓。当牙本质进一步形成时，有少数较大的有髓鞘神经分支开始进入牙髓，交感神经也随同血管进入牙髓。

二、牙根的形成和牙周组织的发育

1. 牙根的形成　当冠部牙体组织发育即将完成时，牙根开始发育。内釉上皮和外釉上皮细胞在颈环处增生，向未来的根尖孔方向生长，而星形网状层和中间层细胞则萎缩消失。增生的上皮排列成筒状的双层，称为上皮根鞘（图 3-6-2）。上皮根鞘的内侧面紧靠着牙乳头，鞘的外面被牙囊组织包绕。上皮根鞘内侧的牙乳头细胞向根尖方向增生，分化出成牙本质细胞，开始形成根部的牙本质。上皮根鞘继续生长，

离开牙冠向牙髓方向呈约45°角弯曲，形成一盘状结构，弯曲的这一部分称为上皮隔。上皮隔围成一个向牙髓开放的孔，即未来的根尖孔。在牙根的发育过程中，上皮隔的位置保持相对稳定状态，生长的牙根与上皮隔形成一定角度，随着牙根的伸长，牙胚向口腔方向移动，为牙根的继续生长提供了空隙。在牙根发育的后期，上皮隔开口逐渐缩小，根尖孔宽度也随之缩小，继后，根尖牙本质和牙骨质沉积，形成狭小的根尖孔。

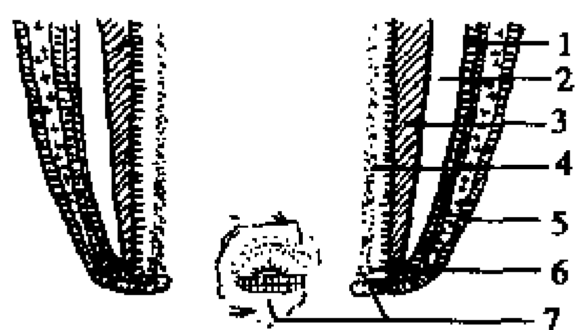


图3-6-2　A. 牙根分叉处开始有牙本质形成
1. 成釉细胞　2. 牙釉质　3. 牙本质　4. 成牙本质细胞　5. 外釉上皮细胞　6. 牙乳头　7. 上皮隔

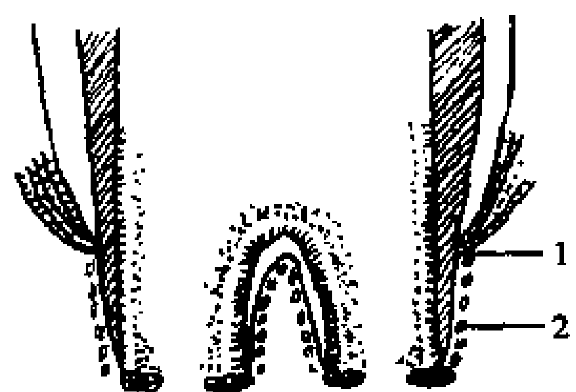


图3-6-2　B. 两根牙的牙根已形成一部分
1. 釉牙骨质界　2. 上皮剩余

上皮根鞘在单根、双根和多根牙中的发育有着明显的不同。在单根牙形成中，上皮根鞘的内层细胞，诱导邻近的牙髓细胞，分化出成牙本质细胞，进而形成根部的牙本质。在上皮根鞘的表面，一些细胞逐渐发生变性，进而使上皮根鞘发生断裂，且与牙根表面分离。断裂的上皮根鞘呈网状包围在牙根的周围。此时，牙囊中的间充质细胞进入已断裂的上皮根鞘上皮细胞之间，并与牙根表面接触，在该处分化出成牙骨质细胞。或牙骨质细胞逐渐分泌出牙骨质基质，经过矿化后即形成根面的牙骨质。而剩余的上皮细胞，称为上皮剩余，即马拉塞上皮剩余（Malassez epithelial rest）。

在多根牙的发育过程之中，在根分叉区形成前，其发育过程与单根牙相似。多根牙的形成由上皮隔的发育决定，首先在上皮隔上长出两个或三个舌状突起，这些突起逐渐增生伸长，与对侧增生的突起相连，从而形成两个或三个孔，将来就形成双根或三根（图3-6-3）。

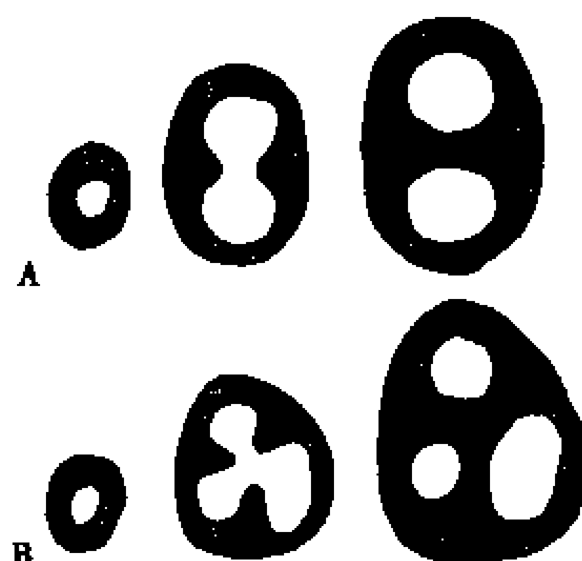


图3-6-3　双根牙和三根牙发育中的造釉器底部上皮隔的演变
A. 双根牙　B. 三根牙

上皮根鞘对于牙根的正常发育起着十分重要的作用。如上皮根鞘的连续性受到破坏，或在根分叉处上皮隔的舌侧融合不完全，则不能诱导分化出成牙本质细胞，结果将导致该区的牙本质的缺损，导致牙髓和牙周膜直接相连，形成侧支根管。另一方面，如果上皮根鞘上皮在规定的时间没有发生断裂，则牙囊的间充质细胞不能与该处的牙本质接触，同样在该处亦不可能分化出成牙骨质细胞形成牙骨质。这样在牙根的表面，特别是在牙颈部出现此种情况时，该处牙本质直接暴露于口腔，则导致牙颈部牙本质过敏症发生。

2. 牙周膜的发育　牙周膜的发生是在上皮根鞘断裂与牙根牙本质表面分离之后才开始的。它是从牙囊发育而来的。牙囊中的环状纤维排列成明显的三层结构，成为早期的牙周膜。牙囊的内层为牙骨质纤维层，外层为牙槽骨纤维层，内外两层之间为中间纤维丛。初期，牙周膜的内层，逐步形成早期的原发性牙骨质；牙周膜的外层则逐步形成固有牙槽骨。牙囊的中间层纤维丛随着牙齿的不断发育和向口腔萌出，达到咬合平面时而逐渐改变方向，中间层的纤维从两端分别包埋于牙骨质和牙槽骨中，形成穿通纤维。而游离于牙槽骨和牙骨质之间的部分，即形成致密的主纤维束，这些主纤维束逐步呈功能性排列，分别形成牙周膜中各主纤维束群。牙周膜在发育期和牙齿的整个生活期间内，均进行着不断地更新和改建，这对萌出的或有功能的牙齿均具有重要的支持作用。

第三节　牙齿的萌出与替换

一、牙齿的萌出

牙齿的萌出是指牙齿突破口腔粘膜的现象。它是在牙冠形成后向殆平面移动，进而穿过骨隐窝和口腔粘膜，达到功能位置的一个复杂的过程。这一萌出过程可分为三个时期：萌出前期、萌出期和萌出后期（或称功能期）。

1. 萌出前期　萌出前期的主要变化是牙根形成时，牙胚在牙槽骨内的移动。牙胚的发育与颌骨的生长发育同时进行，从而使牙齿与发育的颌骨保持着正常的位置关系。乳牙胚和恒牙胚的移动是整个牙胚的移动，同时还有牙胚的生长。牙胚移动的结果是达到开始萌出移动的位置。这个时候的移动在组织学上表现为骨窝壁的改建。在牙胚移动方向上的骨窝壁表面可见到一些多核的破骨细胞，它吸收骨组织而后形成空间，为牙胚的移动创造条件。在对侧的骨窝壁上，可见到一些成骨细胞，它们可形成骨组织，从而保证了骨窝的大小与牙齿的发育相适应。随着牙根的生长，牙槽突的高度逐渐增加。通过牙胚的上述移动，来调整与邻牙和生长发育着的颌骨的关系，为牙齿的萌出作好了准备。

2. 萌出期　萌出期开始于牙根的形成，持续到牙齿进入口腔达到咬合接触。牙齿要行使它的功能，就必须从颌骨内移到咬合平面，这就是萌出期移动。萌出移动主要是指殆向移动，但也有转动（下颌切牙），近中移动（下颌双尖牙）和牙尖移动（上颌尖牙和下颌第三磨牙）。

牙根和牙周膜的形成对牙齿的萌出无疑是起了促进作用。当牙齿向殆面方向移动时，覆盖在牙齿上的组织，首先是牙囊发生变性和溶解，以致萌出通道开始形成。继后，覆盖在牙胚上的骨隐窝发生吸收。当萌出牙的切缘或牙尖到达口腔粘膜时，缩余釉上皮与口腔粘膜上皮相互融合，随着牙齿的萌出，融合区的上皮发生蜕变，牙尖穿过最后的屏障进入口腔。但牙冠尚未暴露的部分，缩余釉上皮仍附着在尚未暴露的牙冠表面，待牙齿完全萌出后，这部分上皮即退缩到牙齿颈部形成结合上皮。

3. 萌出后期　萌出后期即功能性萌出期。萌出后移动是指牙齿到达功能性殆平面以后的移动。这时颌骨还在继续生长，牙齿的移动与之相适应。这种移动表现为牙槽窝的骨改建。时间主要发生在14～18岁左右，女性略早于男性。从理论上讲，牙齿到达了功能性殆平面以后，萌出移动就停止了。但是殆面的磨耗，龋病，或外伤，以及不良修复，对殆的牙齿脱失等等，均可导致功能性接触的消失，此时牙齿仍可向冠方持续萌出。牙齿发生殆向移动时，牙周膜必然发生改建。牙齿若没有殆接触时，这种移动将最终停止。此时牙周膜萎缩，细胞和纤维减少，牙周膜变窄，牙槽骨吸收，骨小梁变细消失。萌出后移动还包括滑动，滑动是指近中方向的移动、转动等。牙齿邻面的磨耗、龋坏、不良修复体均可使牙齿发生近中方向的滑动。牙周病时牙周膜被破坏，牙齿亦会发生滑动，正畸治疗时也会发生治疗性滑动。

二、乳恒牙交替

随着儿童年龄的增长，乳牙的数目、大小和牙周组织的力量等，均不能适应长大了的颌骨和增强了的咀嚼力。乳牙从6岁左右起陆续发生生理性脱落，到12岁左右，全部为恒牙所替代。

乳牙的脱落是牙根被吸收、与牙周组织失去联系的结果。由于颌骨内恒牙胚的发育和殆向移动，造成了对恒牙胚与乳牙根之间的结缔组织的压力，并分化出了多核破骨细胞，对乳牙根进行吸收。乳牙终因失去附丽而逐渐松动、脱落。所以，脱落的乳牙是没有牙根的，或者只有很短的一段牙根，牙根面呈蚕食状外观，与牙根折断容易区别。

乳牙根面吸收的部位，常因恒牙胚的位置而异。例如乳切牙与乳尖牙，因其恒牙胚是位于牙根的舌侧深面，所以乳牙根的吸收，常在根尖1/3的舌侧面开始。恒牙胚继续向殆面与前庭方向移动，逐渐地移至乳牙根的正下方，因而使乳牙根呈水平的吸收，恒牙恰好在其相应的乳牙的位置上萌出。如果恒牙胚双向（殆向和颊向）移动不充分，乳牙根不能被完全吸收，这时恒牙可在乳牙的舌侧萌出，而出现双层牙。该情况在下颌切牙区较为多见，临床上切勿将刚萌出的恒切牙误认为是多余牙而拔除。尽早地拔除这种乳牙，将有助于舌侧萌出的恒牙调整到正确的位置上。乳磨牙根部的吸收，则多在根分叉处开始，首先根间骨隔被吸收，进而乳牙根面发生吸收。同时牙槽突继续生长，以容纳

伸长的恒牙根。乳牙向殆面方向移动，使恒前磨牙胚位于乳磨牙的根尖部。恒牙胚继续萌出，乳牙根完全被吸收，恒前磨牙进入乳磨牙的位置。

三、牙齿萌出的次序和时间

牙齿萌出有一定的时间和次序（表3-6-1），表现有以下特点。

1. 牙齿萌出有一定次序，萌出先后与牙胚发育的先后一致 。

2. 牙齿萌出有比较恒定的时间性，但其生理范围较宽。

3. 左右同名牙同时出龈。

4. 下颌牙萌出略早于上颌的同名牙。

四、牙齿发育与内外环境的关系

牙齿发育的全过程是与机体内外环境有着十分密切的关系。如蛋白质、维生素和矿物质的缺乏和代谢的紊乱，或患某些传染病（如麻疹、高热等）均可导致牙齿生长发育、矿化以及萌出过程发生障碍。如营养缺乏，尤其是维生素D缺乏和内分泌紊乱（如脑垂体和甲状腺功能不足等）均可使牙齿延迟萌出。乳牙迟脱也可使继承的恒牙延迟萌出或发生异位萌出。如果是全部乳牙或恒牙萌出延迟，则常与遗传或系统性的因素有关。因此，牙齿的保健应当从发育期就开始。这对口腔保健是十分重要的。（口腔及颌面部的发育内容参见第二篇第二章）。

（贾问炬）

表 3-6-1　牙齿萌出次序和时间表

牙　别	萌出次序	牙齿名称	萌出年龄
乳牙	1	$\frac{I\mid I}{I\mid I}$	6～8个月
	2	$\frac{II\mid II}{II\mid II}$	8～9个月
	3	$\frac{IV\mid IV}{IV\mid IV}$	12～14个月
	4	$\frac{III\mid III}{III\mid III}$	16～18个月
	5	$\frac{V\mid V}{V\mid V}$	20～24个月
恒牙	1	$\frac{6\mid 6}{6\mid 6}$　$\frac{\ \mid\ }{1\mid 1}$	5～8岁
	2	$\frac{1\mid 1}{\ \mid\ }$　$\frac{\ \mid\ }{2\mid 2}$	6～9岁
	3	$\frac{2\mid 2}{\ \mid\ }$	7～11岁
	4	$\frac{4\mid 4}{4\mid 4}$　$\frac{\ \mid\ }{3\mid 3}$	9～12岁
	5	$\frac{3\mid 3}{\ \mid\ }$　$\frac{5\mid 5}{5\mid 5}$	9.5～14岁
	6	$\frac{\ \mid\ }{7\mid 7}$	10.5～14.5岁
	7	$\frac{7\mid 7}{\ \mid\ }$	11～15岁
	8	$\frac{8\mid 8}{8\mid 8}$	16.5～25岁

参考文献

1. 吴奇光. 口腔组织病理学. 第3版. 北京：人民卫生出版社，1994. 1～72
2. 俞光岩. 涎腺疾病. 北京：北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社，1994. 15～22
3. 于秦曦. 口腔组织胚胎学. 广东科学技术出版社，1990. 111～118，123～179
4. 丁桂聪. 颞下颌关节的增龄变化. 国外医学·口腔医学分册，1998，25（3）：170

第四篇

HINESE STOMATOLOGY

口腔颌面颈部应用解剖

主编　皮　昕　刘松筠

作者　皮　昕　刘松筠　田卫东　杜昌连
陈建纲

概　述

口腔颌面颈部系指上以眉间点、眶上缘、颧弓、乳突、上项线及枕外隆突的连线，下以胸骨柄颈静脉切迹、胸锁关节、锁骨、肩峰和第7颈椎棘突的连线之间的部位，口腔部的后界止于咽门，其解剖内容包括口腔、颌面颈部皮肤、皮下组织、骨、颞下颌关节、肌、唾液腺、粘膜以及联系其间的神经、血管和淋巴组织等。本篇将从应用解剖角度对上述内容进行描述。由于近代口腔颌面外科的迅速发展，其手术早已超越上述范围（如颅颌面切除术、颅骨外板移植术……等），故将有关的头部应用解剖亦列人本篇内叙述。

第一章　颌面部表面解剖

第一节　概　　述

颌面部为颜面部的组成部分。所谓颜面部系指上起发际，下达下颌骨下缘，两侧至下颌支后缘之间的部位。通常以经过眉间点及鼻下点的两水平线为界，将颜面部分为上1/3、中1/3和下1/3三等分，颌面部系由颜面部的中1/3和下1/3两部组成。随着现代口腔医学的迅速发展，口腔临床范围已由面中1/3和面下1/3向面上1/3拓宽和加深。

颌面部为人体经常外露的部位，是外形美的重要代表区之一和敏感部位，也是多学科的交叉部位，具有眉、眼、鼻、唇和颏部等重要器官和部位，在功能、形态及外观上均具有重要意义，手术时既要注意视、嗅、呼吸、咀嚼、吞咽、言语及面部表情等功能，又不要影响颜面美。

本章的目的在于描述颌面部表面解剖，以便临床医生运用医学的手段和颜面美的意识，在注意颌面部解剖生理功能的前提下，对有疾病或有缺陷的面容进行治疗。

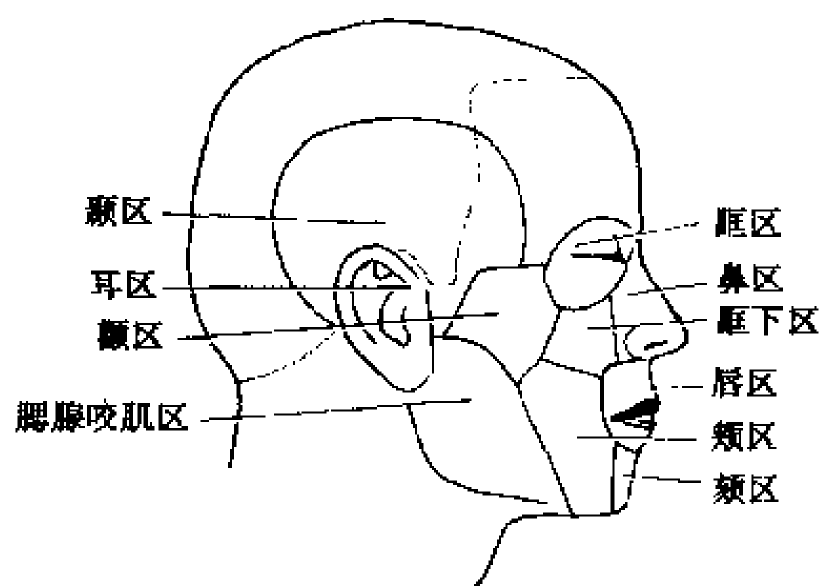


图4-1-1　颌面部的分区

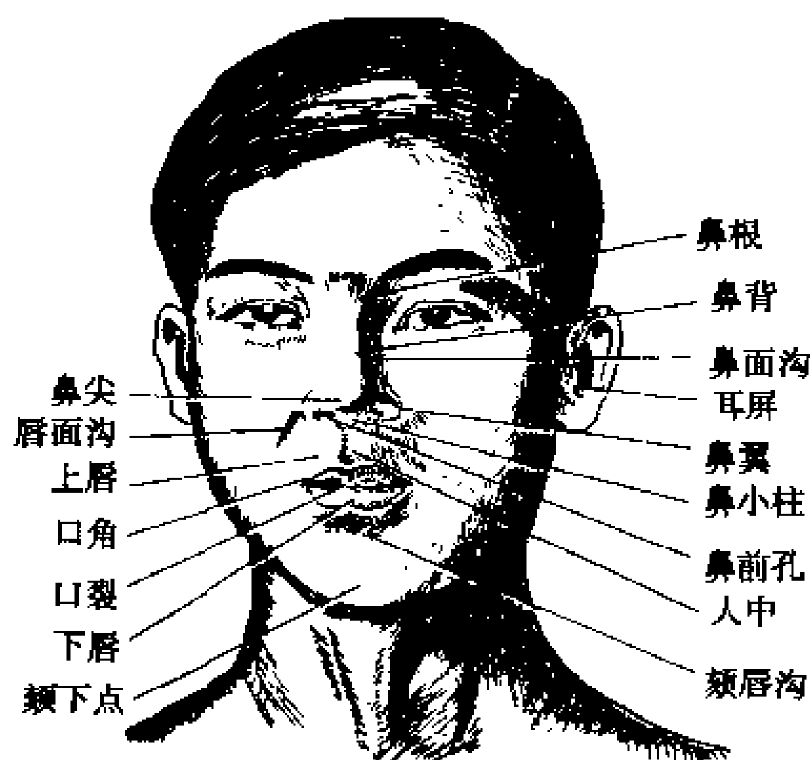


图4-1-2　颌面部表面解剖

第二节　颌面部表面形态

一、颌面部分区及表面标志

（一）颌面部的分区

根据颌面部解剖特点，可将其分为眶区、眶下区、颊区、颧区、鼻区、唇区、颏区、腮腺咬肌区及面侧深区（图4-1-1）。

（二）颌面部表面标志

颌面部许多临床常用的表面解剖标志如下（图4-1-2）：

（1）睑裂：为上睑和下睑之间的裂隙，常用以作为面部垂直比例的标志。正常睑裂的宽度和高度分别约为3.5cm和1.0～1.2cm。

（2）睑内侧联合和睑外侧联合：为上、下睑在内侧和外侧的结合处。

（3）内眦和外眦：分别为睑内侧联合和睑外侧联合处所成的角。内眦钝圆形，外眦锐角形，外眦较内眦约高3～4mm。为面部垂直比例作垂线的标志。

（4）鼻根、鼻尖和鼻背：外鼻上端连于额部者称为鼻根；前下端隆起处称鼻尖；鼻根与鼻尖之间称为鼻背。

（5）鼻底和鼻前孔：锥形外鼻之底称鼻底；鼻底上有左、右卵圆形孔，称为鼻前孔。

（6）鼻小柱和鼻翼：两侧鼻前孔之间的隆嵴称鼻小柱；鼻前孔外侧的隆起称鼻翼。

（7）鼻面沟：为鼻外侧之长形凹陷。沿鼻面沟作手术切口，愈合后瘢痕不明显。

(8) 唇面沟：为上唇与颊部之斜行凹陷。沿唇面沟作手术切口，愈合后瘢痕不明显。在矫治修复时，唇面沟常用以作为判断面容恢复情况的指征。

(9) 鼻唇沟：鼻面沟与唇面沟合称为鼻唇沟。

(10) 口裂：为上唇与下唇之间的横形裂隙。

(11) 口角：口裂两端为口角，其正常位置约相当于尖牙与第一前磨牙之间，施行口角开大或缩小术时，应注意此关系。

(12) 唇红：为上、下唇的游离缘，系皮肤与粘膜的移行区。

(13) 唇红缘（唇缘）：为唇红与皮肤之交界处。

(14) 唇弓和人中点（人中切迹）：上唇的全部唇红缘呈弓背状称唇弓；唇弓在正中线微向前突，此处称为人中点（人中切迹）。

(15) 唇峰和唇珠：人中点两侧的唇弓最高点称为唇峰（唇弓峰），上唇正中唇红呈珠状向前下方突出名唇珠（上唇结节）。

(16) 人中：上唇皮肤表面正中，有由鼻小柱（鼻中柱）向下至唇红缘的纵行浅沟称为人中。

(17) 人中嵴：人中的两侧各有一条与其并行的皮肤嵴，自鼻孔底伸延至唇峰称为人中嵴。上述鼻、唇部的表面解剖，在鼻、唇部的畸形或外伤治疗中，均为重要标志。

(18) 颏唇沟：为下唇与颏部之间的横形凹陷。

(19) 颏下点：为颏部最低点，常用以作为测量面部距离的标志。

(20) 耳屏：为外耳道前方之结节状突起，临床常在其前方，颧弓根部之下，检查下颌骨髁状突的活动情况。在耳屏前方约 1cm 可触及颞浅动脉的搏动。

(21) 眶下孔：位于眶下缘中点下约 0.5cm，其体表投影为自鼻尖至眼外角连线的中点。眶下孔是眶下神经阻滞麻醉的进针部位。

(22) 颏孔：位于下颌体外侧面，成人多位于第二前磨牙成第一、二前磨牙之间的下方下颌体上、下缘中点微上方，距正中线约 2～3cm。颏孔为颏神经阻滞麻醉的进针部位。

(23) 腮腺导管的体表投影：为耳垂至鼻翼与口角间中点连线的中 1/3 段。颊部手术时了解腮腺导管的体表投影，将有助于避免腮腺导管的损伤。

二、比例及其他关系

(一) 比例

古今中外有关面部比的资料极为丰富，古罗马时代认为脸长为身高的 1/8，文艺复兴时期认为脸长为身高的 1/10，我国古代画论提出“立七坐五盘三”之说：即以头长为单位，立像全身长度为七个头长；坐像全身为五个头长；盘膝面坐时，全身为三个头长。

以器官为长度单位，有眼宽为同一水平面宽的 3/10；下颌体高为面长的 1/5 等等。然而，最简明又符合我国人面部五官分布的一般规律者仍属我国古代绘画中的“三停五眼”之说，这一精僻的概括，至今仍不失其参考和实用价值。

1. 面部水平比例　系指面部长度的比例，即三停，又可分为大三停、小三停和侧三停。

(1) 大三停：即我国古代绘画中所称之“三停”。沿眉间点、鼻下点作横线，可将面部分成水平三等分（图 4-1-3）。发际至眉间点为面上 1/3，眉间点至鼻下点为面中1/3，鼻下点至颏下点为面

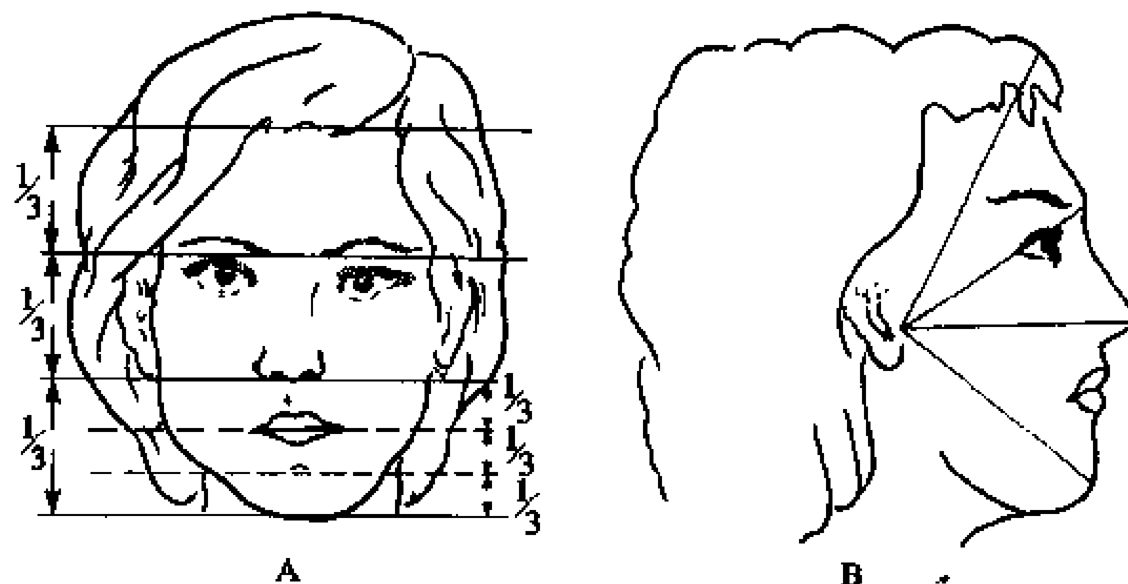


图 4-1-3　面部水平比例
A. 大小三停　B. 侧三停

下1/3。眼、鼻位于面中1/3，口腔位于面下1/3。颅面畸形主要表现为面上1/3及面中1/3比例失调，牙颌面畸形主要为面中1/3及面下1/3比例异常。

(2) 小三停：系指鼻下点至口裂点、口裂点至颏上点（颏唇沟正中点）、颏上点至颏下点又将面下1/3分为三个基本相等部分（图4-1-3）。其中上1/3为上唇高度，下2/3为下唇及颏。男性上唇高度约为24mm，下唇及颏高度约为50mm。女性约少4mm。

(3) 侧三停：以耳屏中心为顶点，分别向发际中点、眉间点、鼻尖点和颏前点做连线，形成三个夹角（图4-1-3），其夹角差小于10°则符合颜面美的要求。

2. 面部垂直比例　系指面部正面宽度的比例。沿两眼内外眦作垂线，可将面部在眼裂水平分为五等分，每一等分的宽度与一个眼裂的宽度相等，即两眼内眦间距两眼裂宽度和左右外眦至耳轮间距相等（图4-1-4），称为“五眼”。正常眼裂宽度平均为3.5cm，两外眦宽度平均为9.5cm。

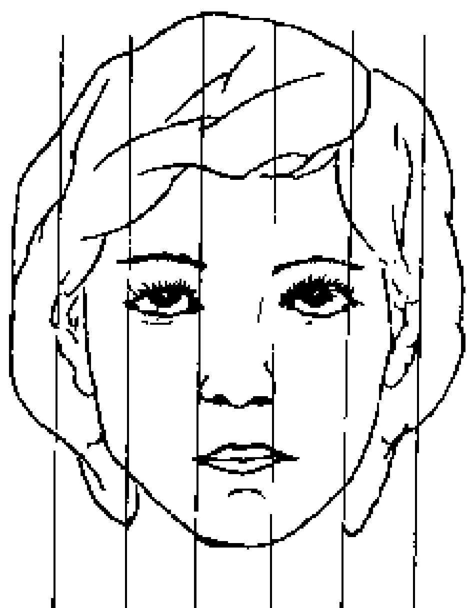


图4-1-4　面部垂直比例（五眼）

此外，鼻翼的宽度与两眼内眦之间的距离相等，即3.5cm。鼻的长度和宽度比例约为1:0.7。闭口时口角的大小与眼平视时角膜内缘之间的距离相等。

（二）其他关系

1. 鼻、眼、眉关系　通过内眦所作的垂线，可见鼻翼的外侧缘、内眦和眉头的内侧缘在同一直线上；通过鼻翼与眉梢的连线，外眦在此连线上；通过眉头与眉梢的连线，该线通常呈一水平线，与上述二线相交成直角三角形，该直角三角形的顶点位于眉头下方（图4-1-5）。

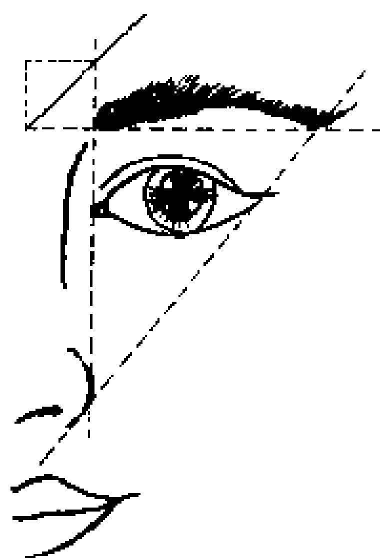


图4-1-5　鼻眼眉关系

2. 鼻、唇、颏关系　连接鼻尖与颏前点所构成的Ricketts审美平面，以确定下唇是否位于该平面上，若超前或后退，则视为容貌欠美（图4-1-6），但存在种族差异，我国人上下唇至审美平面距离男性分别为1.9mm和1.8mm；女性分别为2.6mm和1.1mm。



图4-1-6　Ricketts审美平面

3. 颏唇沟深度　为颏唇沟至下唇突点与颏前点连线的垂线距离。正常约为4cm，下颌前份根尖截骨术可影响颏唇沟的形态。

三、对　　称

以面部中线为轴的左右对称是颜面美的重要标志之一，也常作为颌面外科和整形外科手术前诊断和手术后评价的标准。王兴和张震康对中国美貌人群颜面结构及水平断面对称性的研究表明：美貌人群眼、鼻、口裂等颜面主要结构具有高度对称性，平均非对称率最高为5.37%，最低为1.61%。6个中线附近标志点（鼻尖点、鼻下点、上、下唇突点、颏唇沟点、颏前点）与中线的左右位置偏移均很小，均在±0.5mm以内。水平断面各水平非对称率均小于10%。鼻根点水平最低，颏前点水平

最高。越靠近面下部，非对称率有增加趋势。男性水平断面非对称率大于女性。说明颜面主要结构具有高度对称性，但非绝对对称。

四、美 容 角

（1）鼻额角（naso frontal angle）：由鼻根点分别与眉间点和鼻尖作连线，两线相交构成鼻额角，正常为125°～135°（图4-1-7）。鼻额角的大小决定于额部形态和鼻尖突度。

（2）鼻面角（naso facial angle）：沿眉间点至颏前点划线，沿鼻尖至鼻根点划线，两线相交构成鼻面角。鼻面角的正常范围是36°～40°（图4-1-7）。颏部、下颌骨的正颌手术常可造成该角度的变化。

（3）鼻唇角（naso labial angle）：为鼻小柱与上唇构成的夹角，正常为90°～100°（图4-1-7）。上颌骨手术对鼻唇角的影响较明显。

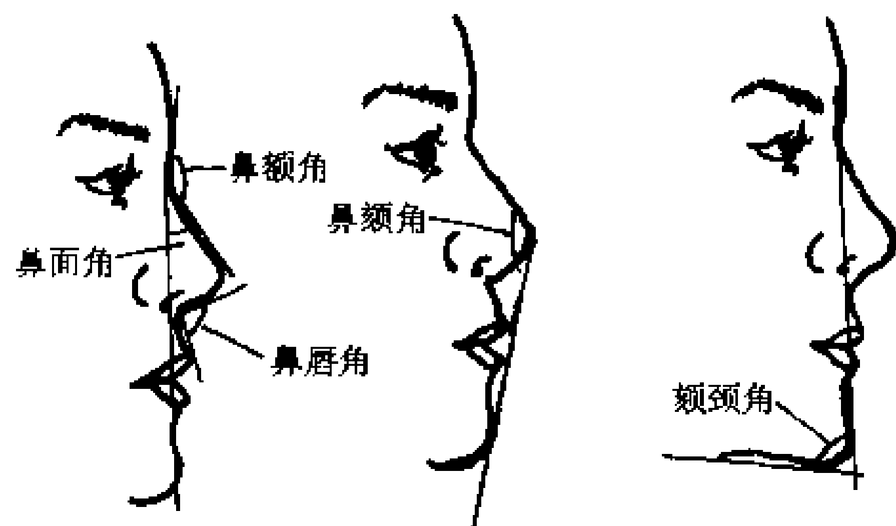


图4-1-7　美容角

（4）鼻颏角（naso mental angle）：由鼻尖分别至鼻根点和颏前点连线，两线相交构成鼻颏角，正常为120°～132°（图4-1-7）。上、下颌骨手术均可影响该角度变化。

（5）颏颈角（mento cervical angle）：测量方法有二：①由颈点至颏下点作连线，再沿眉间点向颏前点作连线，两线相交成颏颈角（图4-1-7），正常约为85°。②由颌下点分别向鼻下点及颈点作连线，其夹角即颏颈角（图4-1-7），正常约为100°。下颌骨、颏部的正颌手术、整形外科手术、面颈皮下脂肪吸除术等常可改变上述角度。

五、协 调

如上所述，无论是三停五眼及其他关系，还是对称或美容角，均集中的体现在协调关系上。所谓协调系指面部与其局部之间或面部局部与局部之间的和谐关系，无论种族或民族的不同、性别的差异，以及个体的特点，颜面美均不能离开协调这一准则。有的人的五官若分开观察是美的，但构或面部整体并不一定美；反之，某一面部器官可能欠美，但面部整体布局在其他结构的衬托下却显示出颜面美，这充分说明面部各因素之间的协调在颜面美中的重要性。面部各因素的重要性是均衡的若改变其中任一因素，就可能对颜面美产生影响，真有“牵一发而动全身”之感，提示面部各结构之间存在着互相影响的关系。王兴、张震康等通过对中国美貌人群颏面结构相互关系的三维测量分析发现，鼻唇颏之间、唇颏之间、颜面宽度与高度之间不仅存在明显的相关关系，还存在着在统计学上确认的直线回归方程，使颜面美可以通过数学方程表达，即可以由一个已知的变量推算出另一个变量，为正颌外科和成形外科创造美貌面容提供定量参考。

（皮　昕）

第二章　牙体解剖生理

人类牙齿不仅是直接行使咀嚼的器官，而且对发音、言语及保持面部协调美观均具有重要作用。

第一节　牙的分类及临床牙位记录

人一生有两副牙齿，即乳牙和恒牙。乳牙共20个（图4-2-1），恒牙共32个（图4-2-2）。根据牙齿的形态、位置和功能的不同，临床上为了便于描述其部位及名称，每个牙齿均以一定的符号加以表示，目前最常用的牙位记录方法有三：

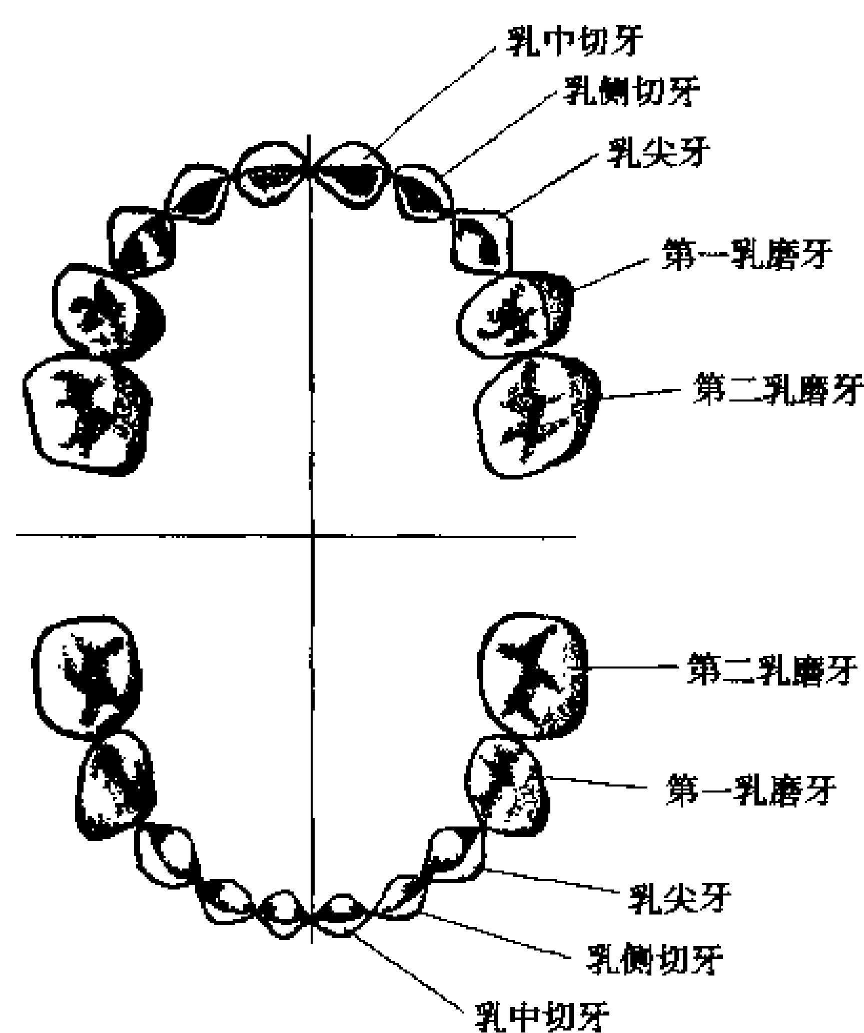


图4-2-1　乳牙牙列

一、部位记录法

该法以两条相互垂直的直线将牙号分为4个象限，竖线代表中线，区分左右；横线表示𬌗面，横线以上为上颌牙，横线以下为下颌牙。乳牙用罗马字Ⅰ～Ⅴ或A～E代表；恒牙用阿拉伯字1～8表示。愈近中线数字愈小，如上下颌中切牙为1；愈远离中线数字愈小，如上下颌第3磨牙为8。

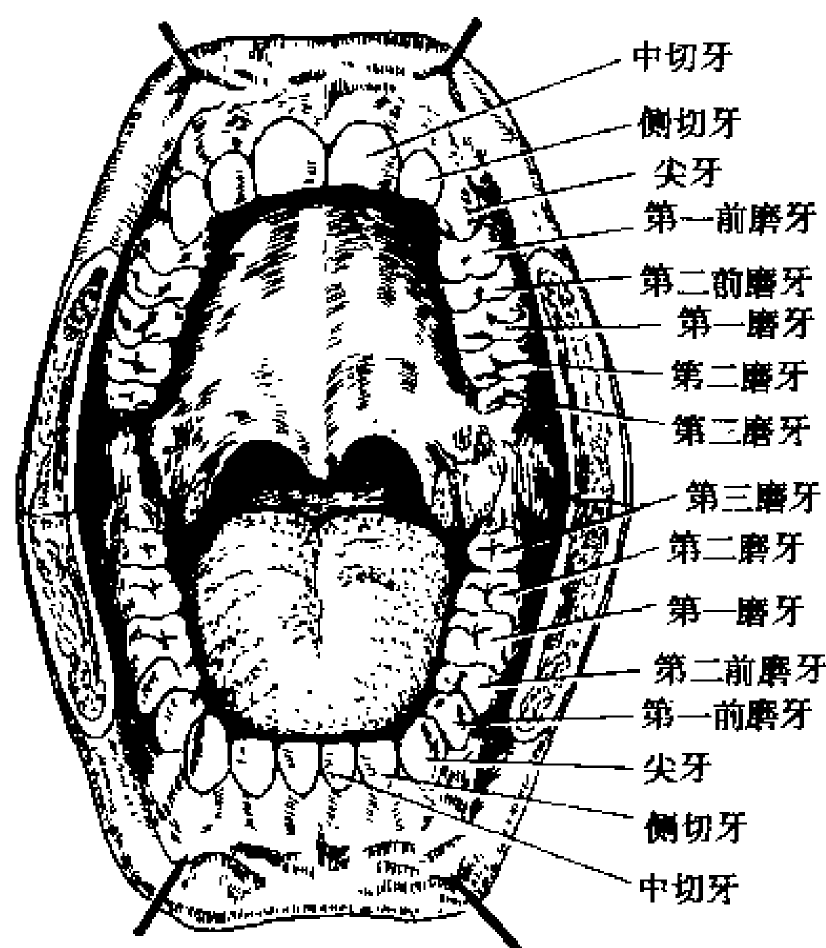


图4-2-2　恒牙牙列

（一）乳牙临床牙位记录

（A）　上　（B）

右	Ⅴ	Ⅳ	Ⅲ	Ⅱ	Ⅰ	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ	Ⅴ	左
	Ⅴ	Ⅳ	Ⅲ	Ⅱ	Ⅰ	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ	Ⅴ	

（C）　下　（D）

						乳中切牙	乳侧切牙	乳尖牙	第一乳磨牙	第二乳磨牙	
右	E	D	C	B	A	A	B	C	D	E	左
	E	D	C	B	A	A	B	C	D	E	

乳牙的名称及符号

例如：|Ⅳ |D 表示左上颌第一乳磨牙。

Ⅳ| D|表示右下颌第一乳磨牙。

（二）恒牙临床牙位记录

	(A)							上				(B)					
									中切牙	侧切牙	尖牙	第一前磨牙	第二前磨牙	第一磨牙	第二磨牙	第三磨牙	
右	8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8	左
	8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8	
	(C)							下				(D)					

恒牙名称及符号

例如：|6表示左上颌第一磨牙；43|表示右下颌尖牙及第一前磨牙。

为了念读方便，临床上多采用A、B、C、D分别代表右上、左上、右下和左下4区。

即：

A	B
C	D

例如：右上颌第一磨牙读为6A，写为6|；左下颌第一磨牙读为6D，写为|6。

（三）混合牙临床牙位记录举例如下：

						上						
右	6	Ⅴ	Ⅳ	Ⅲ	2	1	1	2	Ⅲ	Ⅳ	Ⅴ	6	左
	6	Ⅴ	4	Ⅲ	2	1	1	2	Ⅲ	4	Ⅴ	6	
						下						

例如：Ⅲ21|表示右下颌中切牙、侧切牙和乳尖牙。

二、通用编号系统

通用编号系统（universal numbering system）记录牙位，每一牙均有其独自的编号。恒牙采用阿拉伯数字从1～32记录；乳牙采用英文字母A～T记录。上颌牙依次由右向左编号，右上颌第三磨牙起定为#1，右上颌第二磨牙起定为#2。右上颌中切牙定为#8，左上颌中切牙定为#9，左上颌第三磨牙定为#16。下颌牙由左向右编号左下颌第三磨牙定为#17，左下颌中切牙定为#24，右下颌中切牙定为#25，右下颌第三磨牙定为#32。按牙列式中牙的位置记录如下：

（一）恒牙记录法如下：

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
32	31	30	29	28	27	26	25	24	23	22	21	20	19	18	17

（二）乳牙记录法如下：

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
T	S	R	Q	P	O	N	M	L	K

此法只用数字或英语字母，即可表明其部位，不致有上下左右之误。

三、国际牙科联合会系统

国际牙科联合会系统（Federation Dentaire Internationale system，简称FDI）记录牙位时，第一位数表示象限和乳牙或恒牙，即以1表示右上区，2表示左上区，3表示左下区，4表示右下区；5表示乳牙右上区，6表示乳牙左上区，7表示乳牙左下区，8表示乳牙右下区；第二位数表示各牙与中线相关的位置，愈近中线牙数字愈小。此种记录方法适用于计算机统计。

（一）恒牙编号如下：

18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38

每个牙的符号均为两位数，其个位数代表牙序，十位数代表部位，如#15即右上颌第二前磨牙。

（二）乳牙编号如下：

55	54	53	52	51	61	62	63	64	65
85	84	83	82	81	71	72	73	74	75

如#71代表左下颌乳中切牙。

第二节 牙的组成部分

每个牙均可分牙冠、牙颈和牙根三部分（图4-2-3）。

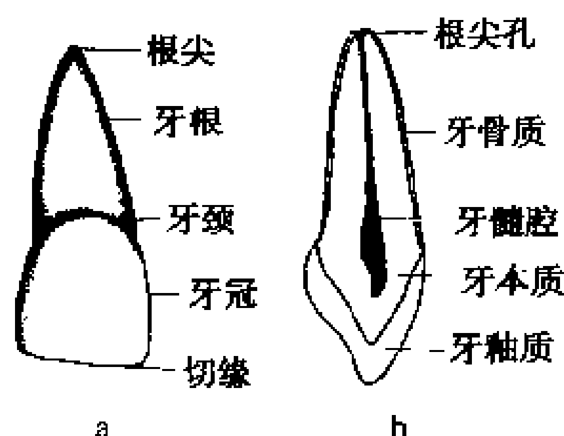


图 4-2-3 牙的组成
a. 牙的外形 b. 牙纵剖面

（一）牙冠（dental crown）

牙冠有解剖牙冠（anatomical crown）和临床牙冠（clinical crown）之分。解剖牙冠系牙釉质覆盖的部分，牙冠与牙根以牙颈为界。临床牙冠为牙体露于口腔的部分，牙冠与牙根以龈缘为界。正常健康的牙齿，特别是青年人的牙冠，临床牙冠常小于解剖牙冠；老年人或有牙周病的牙齿，因牙龈萎缩，临床牙冠常大于解剖牙冠。

（二）牙根（root of tooth）

牙体为牙骨质覆盖并位于颌骨牙槽窝内的部分，称为牙根。牙因功能不同，其牙根的数目常有不同。前牙用以切割和撕裂食物，功能简单，故为单根。前磨牙用以捣碎食物，功能较为复杂，故为1～2根，磨牙用以磨细食物，功能更为复杂，故多为2～3根。

牙根尖部有根尖孔，有牙髓神经、血管通过。牙体中心即牙髓腔（dental pulp）其周壁由牙本质构成。牙髓腔中，充满牙髓。

（三）牙颈（dental cervix）

牙冠与牙根交界处为牙颈（neck）。因其呈线形，故又称颈线或颈缘。

第三节 牙体解剖应用名词和解剖标志

（一）解剖名词

1. 牙冠各面的名称（图4-2-4）

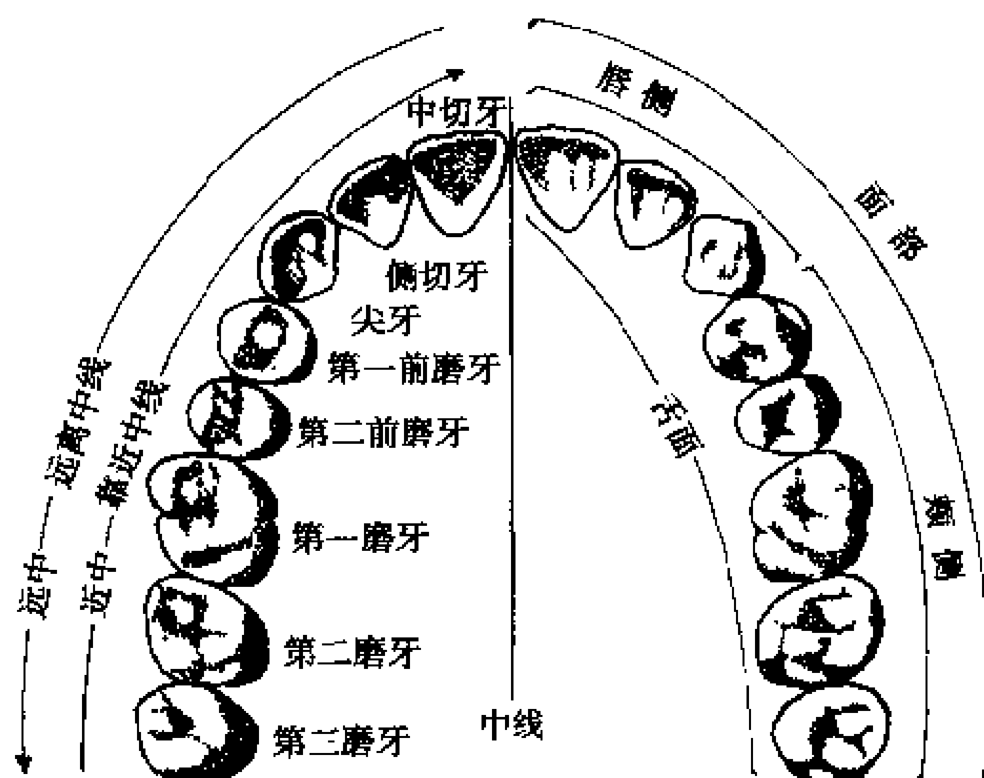


图 4-2-4 牙冠各面的命名

（1）唇面（labial surface）或颊面（buccal surface）：前牙靠近唇粘膜的一面称唇面，后牙靠近颊粘膜的一面称颊面。

（2）舌面（lingual surface）或腭面（palatal surface）：前牙或后牙靠近舌侧的一面均称舌面，上颌牙的舌面接近腭，故亦称腭面。

（3）近中面（mesial surface）与远中面（distal surface）：凡面向中线的牙面称近中面，背向中线的称远中面，每个牙均有一个近中面和一个远中面。近、远中面统称为邻面。

（4）𬌗面（occlusal surface）：上下颌牙相对而发生咀嚼作用的一面称为𬌗面。前牙无𬌗面，有较狭窄的嵴，称为切嵴。

2. 一般应用名词

（1）中线(median line)：为面部中央的一条假想垂直线，该直线位于面部正中矢状面上，中线通过左右两眼之间、鼻尖和左右两中切牙的接触区。

（2）牙体长轴（long axis）：为经过牙冠与牙根中心的一条假想直线。

（3）接触区（contact area）：相邻两牙邻面的接触部位，称接触区或接触处。

（4）外形高点（height of contour）：为牙体各轴面上最突出的部分。

（5）牙体三等分（Division into thirds）：为了便于描述，常将牙体的轴面在一个方向分为三等份，其中之一份称为1/3。如把牙冠从切端向根尖方向分，可分为切1/3、中1/3和3颈1/3；牙根可分为颈1/3、中1/3和根尖1/3；牙冠唇颊面可

分为近中 1/3、中 1/3 和远中 1/3；邻面则分为唇（颊）1/3、中 1/3 和舌 1/3（图 4-2-5）。

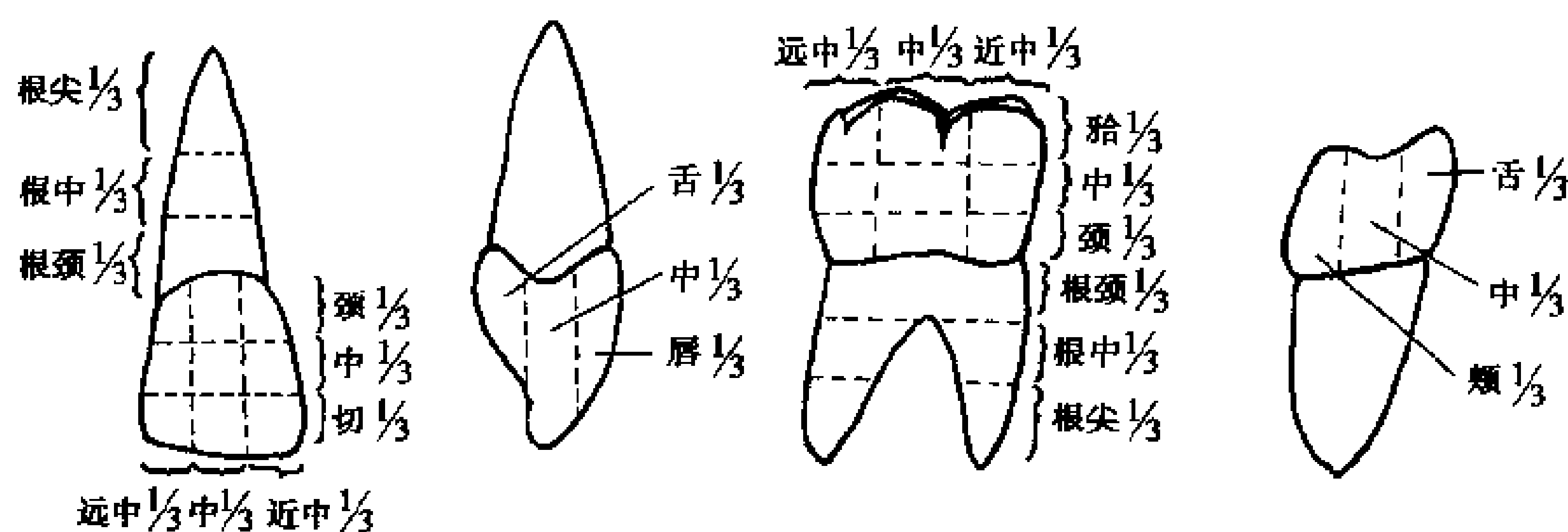


图 4-2-5　牙体三等分示意图

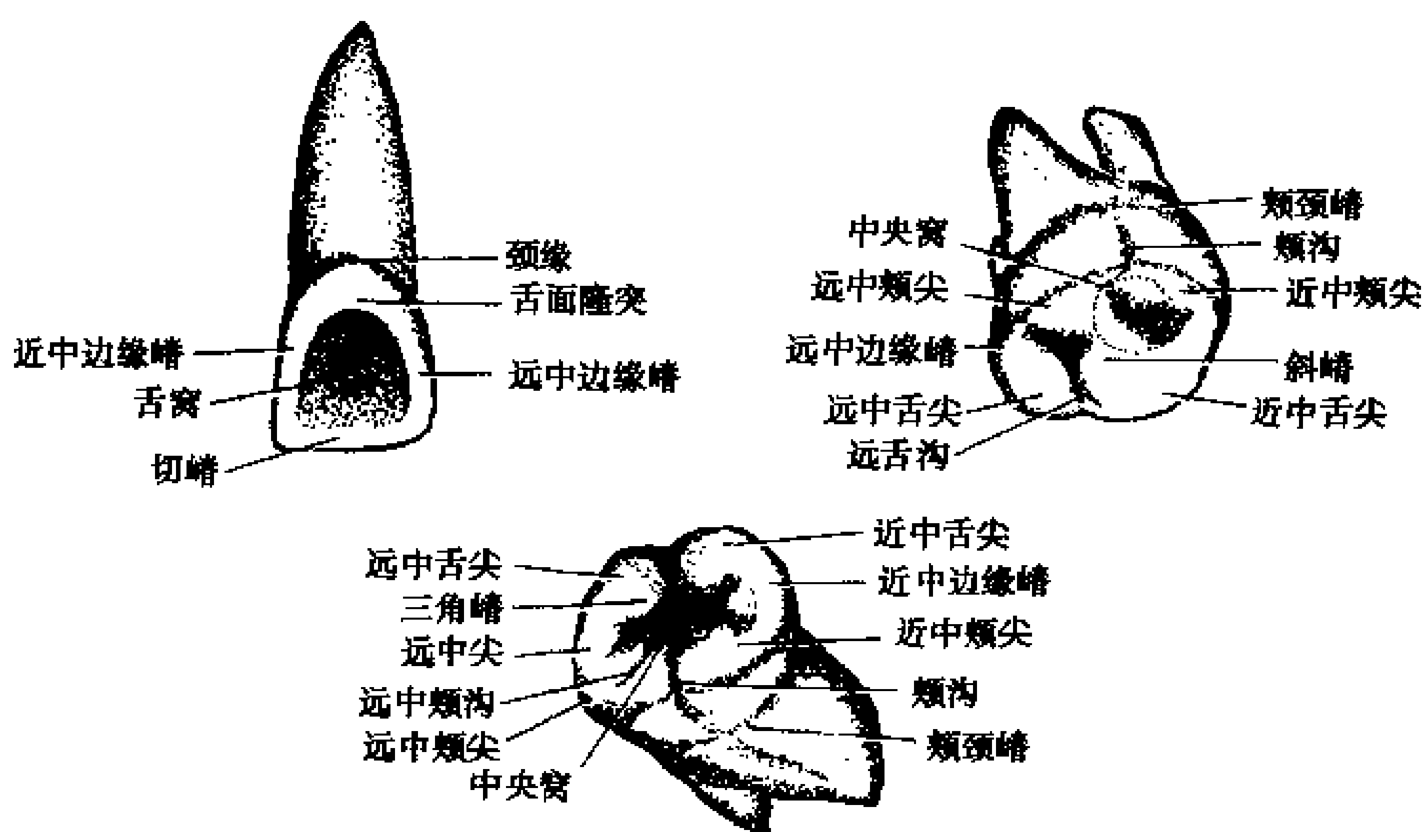


图 4-2-6　牙冠的表面标志

（二）解剖标志（图 4-2-6）：

1. 牙尖（dental cusp）　牙冠上突出成尖的部分称牙尖。

2. 切缘结节（mamelon）　初萌切牙切缘上圆形的隆突称切端结节，随着牙的切磨逐渐消失。

3. 舌面隆突（cingulum）　前牙舌面近颈缘部的半月形隆突起，称舌面隆突，系前牙的解剖特征之一。

4. 嵴（ridge）　牙冠上细长形的牙釉质隆起，均称为嵴。根据嵴的位置、形状和方向，可分为轴嵴、边缘嵴、三角嵴、横嵴、斜嵴和颈嵴（图 4-2-6）。

（1）轴嵴（axial ridge）：为轴面上从牙尖顶伸向牙颈的纵形隆起。

（2）边缘嵴（marginal ridge）：为前牙舌面近远中边缘及后牙殆面边缘细长形的牙釉质隆起。

（3）三角嵴（triangular ridge）：为殆面牙尖两斜面汇合成的细长形的牙釉质隆起。

（4）横嵴（ransverse ridge）：为殆面相对牙尖两三角嵴连成的细长形的牙釉质隆起。

（5）斜嵴（oblique ridge）：殆面斜形相对的两牙尖两三角嵴相连，称为斜嵴。

（6）颈嵴（cervical ridge）：牙冠唇颊面沿颈缘部的细长形的牙釉质隆起，称为颈嵴。

5. 沟（groove）　牙面上细长的线形凹陷部分，称为沟。多表明牙体发育时叶与叶联接的界限，如颊沟、舌沟。发育沟处的牙釉质，由于钙化不全面不能密合者称裂沟。

6. 点隙（pit）　为发育沟的汇合处或沟的末端处的凹陷。该处牙釉质若钙化不全，则成为点隙裂。裂沟和点隙裂均是龋的好发部位。

7. 窝（fossa）　牙冠面上不规则的凹陷，称为

窝。如前牙舌面的舌窝，后牙殆面的中央窝和三角窝。

第四节 牙体外部形态

一、恒牙外形

恒牙（permanent teeth）共有32个，上下颌各16个。凡位置对称的同名牙，其解剖形态相同，因此恒牙共有16种不同形态。凡功能相同的牙，其形态也相似，所以又可以归并为切牙、尖牙、前磨牙和磨牙四种类型。在学习时，只要了解一类型牙的特点，对其中一个典型的牙详细了解，再与同类型其余牙进行比较，找出它们之间的特点，即可熟悉全口牙的解剖形态。

（一）切牙组

切牙位于口腔前部，牙冠邻面呈楔形，其主要功能为切断食物，对于发音和衬托面部外形亦有密切关系，牙根为单根。口腔内上、下、左、右共8个切牙，位于中线两侧者称中切牙，位于中切牙远中侧者称侧切牙。它们的形态基本相似，上颌中切牙较上颌侧牙为大，而下颌中切牙则较下颌侧切牙小。

1. 上颌中切牙（maxillary central incisor）（图4-2-7）为切牙中体积最大、前牙中近远中径最宽、牙弓中位置最靠前的牙齿。

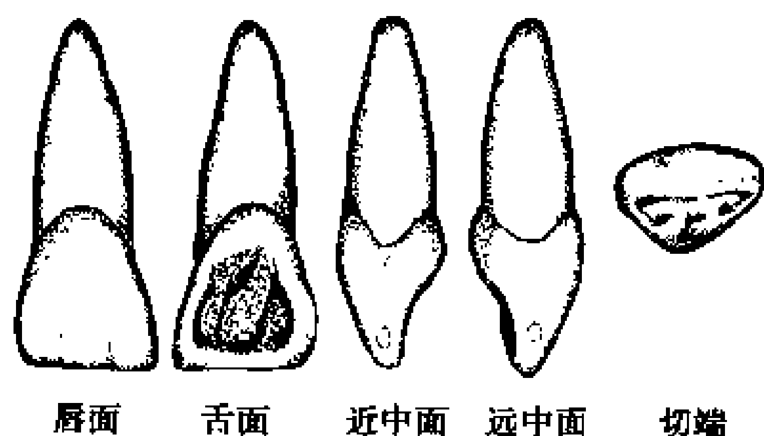


图4-2-7 右侧上颌中切牙

（1）牙冠：

1）唇面：光滑平坦，切1/3可见两条发育沟，近中缘和切缘较直，远中缘及颈缘较突。近中切角近似直角，远中切角略为圆钝，藉以区分左右。新萌出者切缘可见三个切缘结节。牙冠唇面形态可分为卵圆形占72.73%（144/198）、尖圆形占25.76%（51/198）和方圆形占1.56%（3/198），常与人的面型相协调。

2）舌面：较唇面为小。中央凹陷成窝称舌窝，周边围以突起的嵴，在颈部者称舌面隆突，在近中缘者称近中边缘嵴，在远中缘者称远中边缘嵴，在切缘者称切嵴（图4-2-8）。

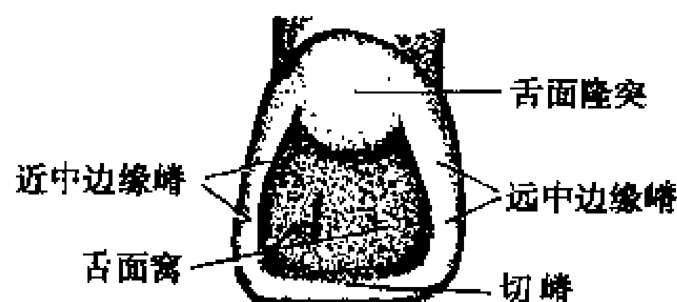


图4-2-8 右侧上颌中切牙舌面解剖标志

3）近中面：似三角形，顶为切端；底为颈缘，呈V字形。接触区在切1/3靠近切角。

4）远中面：似近中面但稍短而圆突。接触区在切1/3距切角稍远。

（2）牙根：为单根，唇侧宽于舌侧，较直，根长较冠长稍长，亦有根长短于冠长者或偶见根尖弯向唇侧、舌侧和远中唇侧者。牙根颈部横切面为圆三角形。

2. 上颌侧切牙（maxillary lateral incisor）（图4-2-9）为切牙中唇面最突、舌窝最深、远中切角最为圆钝者。

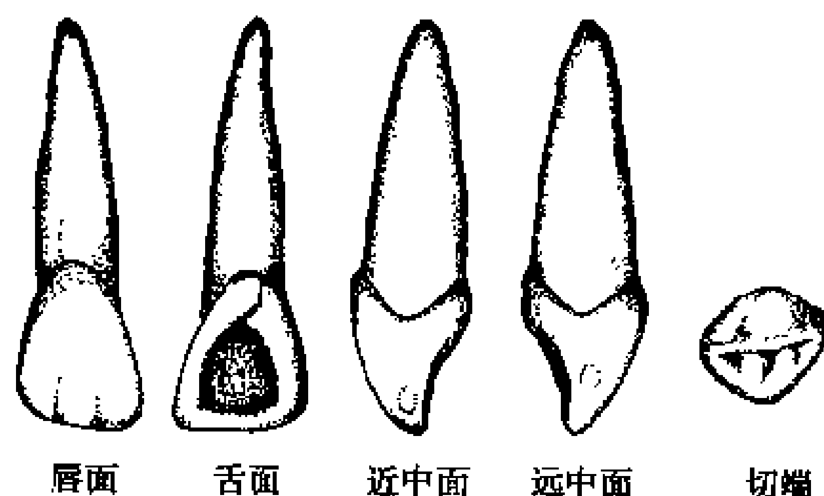


图4-2-9 右侧上颌侧切牙

（1）牙冠：

1）唇面：较上颌中切牙者窄小、圆突，近中切角似锐角，远中切角呈圆弧形。

2）舌面：边缘嵴较中切牙者显著，舌窝窄而深，有时有沟越过舌面隆突的远中，延续到根部。

3）邻面：近远中接触区均在切1/3，距切角稍远。

（2）牙根：较中切牙者细而稍长，颈横切面为卵圆形。

上颌侧切牙的变异形态较多，如呈锥形或先天

缺失者。

3. 下颌中切牙（mandibular central incisor）（图 4-2-10）　下颌中切牙是全口牙中体积最小、形态最为对称、离体后较难区分左右者。下颌中切牙牙的形态特点如下：

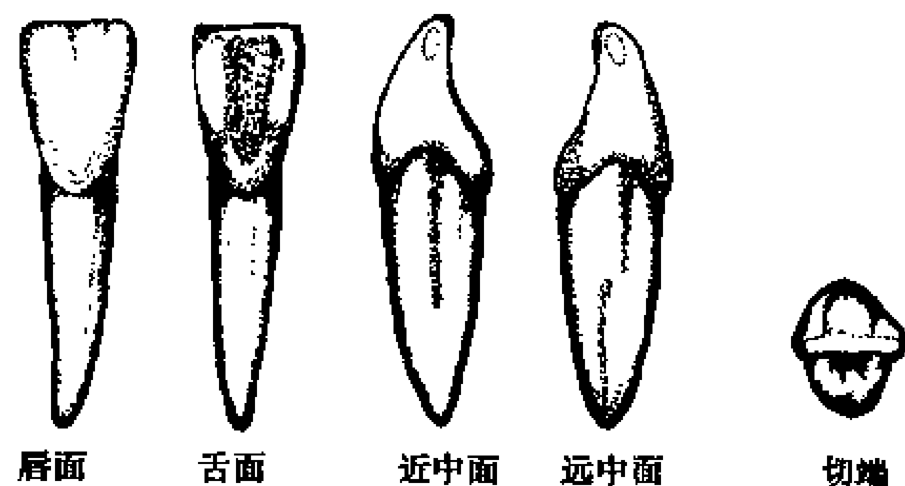


图 4-2-10　右侧下颌中切牙

（1）牙冠：

1）下颌中切牙牙冠宽度约为上颌中切牙的 2/3。

2）下颌中切牙近中缘与远中缘约对称，近中切角与远中切角约相等，切缘平直，离体后较难区分左右。

3）邻面近远中接触区均在切 1/3 靠近切角。

（2）牙根：牙根的远中面的长形凹陷，较近中面略深，可作为鉴别左右的参考。

4. 下颌侧切牙（mandibular lateral incisor）（图 4-2-11）　下颌侧切牙与下颌中切牙相似，但有下列特点：

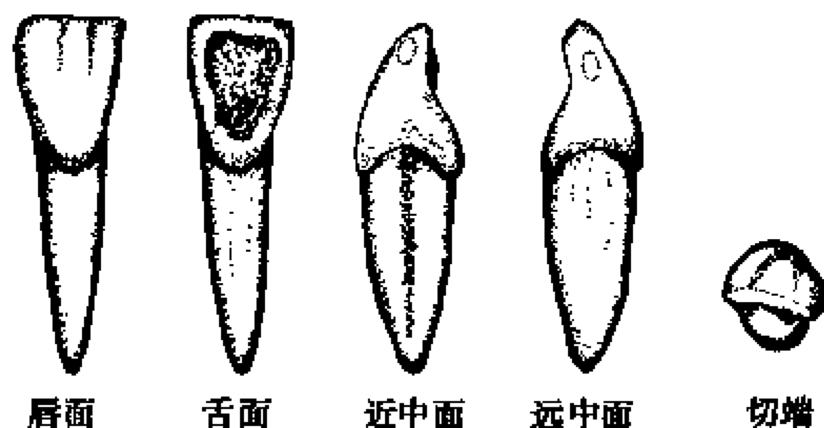


图 4-2-11　右侧下颌侧切牙

（1）下颌侧切牙的牙冠较下颌中切牙稍宽。

（2）下颌侧切牙的切缘略向远中倾斜，远中切角较近中切角圆钝。

（3）邻面：近中接触区在切 1/3 靠近切角；远中接触区在切 1/3 距切角稍远。

（二）尖牙组

尖牙位于切牙的远中，上、下、左、右共 4 个。牙冠较厚，其特点是有一长大的牙尖，牙尖由四嵴和四斜面组成：四嵴即近中牙尖嵴、远中牙尖嵴、唇轴嵴、舌轴嵴；及相邻二嵴间的斜面即：近唇斜面、远唇斜面、近舌斜面和远舌斜面组成。牙根为单根。其功能为穿刺和撕裂食物。

1. 上颌尖牙（maxillary canine）（图 4-2-12）为全口牙中牙体和牙根最长、牙尖最大的牙齿。

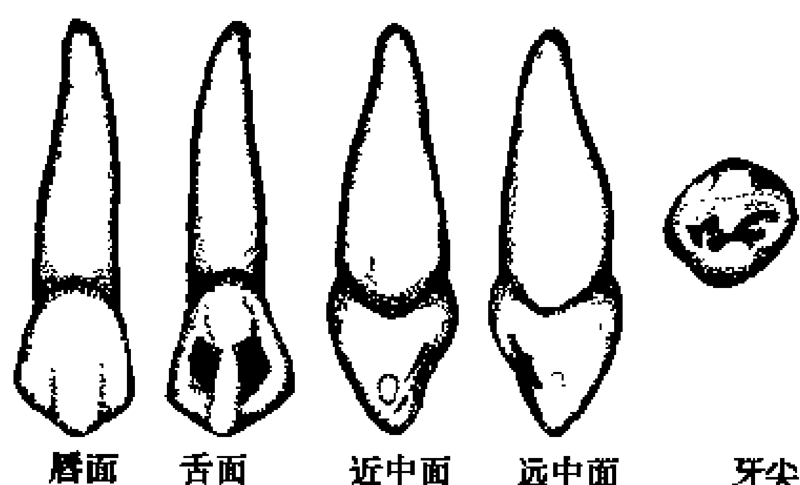


图 4-2-12　右侧上颌尖牙

（1）牙冠：

1）唇面：似圆五边形，由近中缘、近中斜缘、远中斜缘、远中缘和颈缘组成。初萌出的牙，近、远中斜缘在牙尖处相约成 90°。唇面中部有突起的唇轴嵴，由牙尖顶伸至颈 1/3，其两侧各有一条发育沟。

2）舌面：舌面隆突显著。由牙尖至舌面隆突有一纵嵴称舌轴嵴，将舌窝分成近中舌窝和远中舌窝（图 4-2-13）。

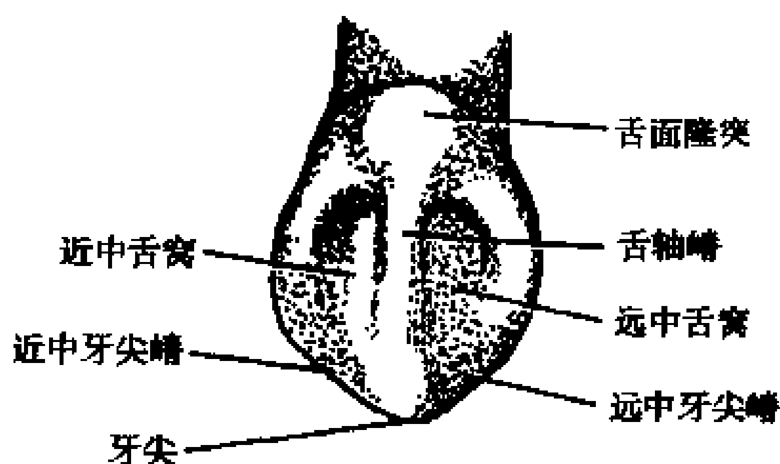


图 4-2-13　右侧上颌尖牙舌面解剖标志

3）邻面：似三角形，远中面比近中面更为突出且短小。近中接触区在切 1/3 与中 1/3 交界附近；远中接触区在牙冠的中 1/3。

4）牙尖：由近中牙尖嵴、远中牙尖嵴、唇轴嵴、舌轴嵴和相邻二嵴间的四斜面组成，近中牙尖嵴短于远中牙尖嵴。

（2）牙根：根长约为冠长的两倍，形粗壮，唇

舌径大于近远中径，根颈横切面为卵圆三角形。

2. 下颌尖牙（mandibular canine）（图4-2-14） 似上颌尖牙，但有下列特点：

（1）下颌尖牙较上颌者窄而薄，故牙体显得细长。

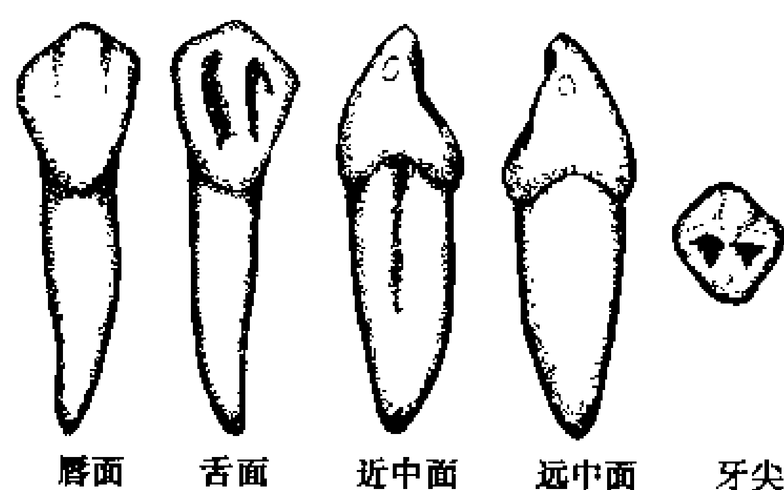


图 4-2-14 右侧下颌尖牙

（2）牙冠唇面以近中缘最长，约与牙体长轴接近平行，远中缘短，切嵴为二牙尖嵴组成。近中牙尖嵴短而平，远中牙尖嵴长而斜，二者长度约为1:2，两牙尖嵴的交角大于90°。

（3）唇面观，下颌尖牙的牙冠与牙根的近中缘相续约呈直线。

（4）邻面观，下颌尖牙冠与根的唇缘相连约呈弧形曲线。

上、下颌尖牙的比较见表 4-2-1：

（三）前磨牙组

前磨牙位于尖牙与磨牙之间。上、下、左、右共 8 个。牙冠呈立方形，𬌗面有二尖（下颌第二前磨牙有三尖型者），牙根为单根或双根。主要功能为协助尖牙撕裂食物，同时有协助磨牙捣碎食物的作用。

表 4-2-1 上下颌尖牙的比较

主要内容	上颌尖牙	下颌尖牙
部位记录	右 左 3⌋ ⌊3	右 左 3⌉ ⌈3
通用编号	6 11	27 22
FDI	13 23	43 33
发育叶数	4	4
唇面	体积较宽大的五边形 近远中斜缘相交约成 90° 近中斜缘短于远中斜缘	细长的五边形 近远中斜缘相交大于 90° 近中斜缘:远中斜缘 = 1:2
舌面	舌轴嵴明显	舌轴嵴不如上颌尖牙者明显
唇面观的冠根近中缘形态	不呈直线	相续呈直线
邻面观的冠根唇缘形态	冠根唇缘连线不呈弧形	冠根唇缘连线呈弧形

1. 上颌第一前磨牙（maxillary first premolar）（图 4-2-15） 上颌第一前磨牙为前磨牙中体积最大、颊尖偏向远中和有近中沟由近中点隙越过近中边缘嵴至近中面者。

（1）牙冠：

1）颊面：与尖牙唇面相似但较短小，颊面中部有纵行的颊轴嵴，颊尖是前磨牙中唯一偏向远中者。外形高点在颈 1/3。

2）舌面：小于颊面，似卵圆形，光滑而圆突，舌尖偏向近中。外形高点在中 1/3。

3）邻面：约呈四边形，近远中接触区均在近𬌗缘偏颊侧。

4）𬌗面：①外形为轮廓显著的六边形，颊侧宽于舌侧。②𬌗面有颊舌二尖，颊尖长大锐利，舌尖短小圆钝。𬌗面中央低下称中央窝，窝底有近远中向的中央沟，其两端为近远中点隙。由近中点隙越过近中边缘嵴至近中，称近中沟，是上颌第一前磨牙的特有解剖标志。③从颊舌尖顶分别有伸向𬌗面中央的三角嵴称为颊尖三角嵴和舌尖三角嵴（图

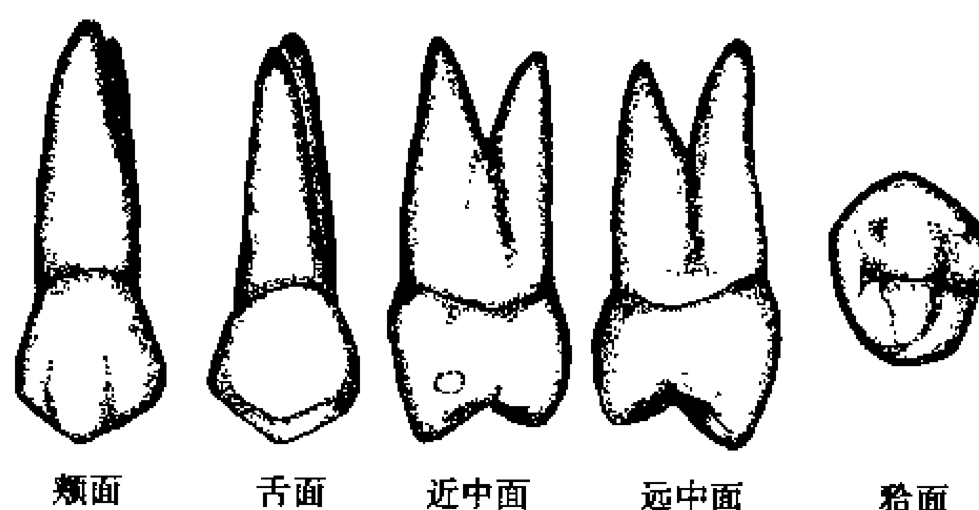


图 4-2-15 右侧上颌第一前磨牙

4-2-16)。

(2) 牙根：形扁，多为颊舌二根，少数为单根。

2. 上颌第二前磨牙（maxillary second premolar）（图 4-2-17） 似上颌第一前磨牙，但有下列特点：

(1) 上颌第二前磨牙殆面较对称，牙尖较圆钝。

(2) 上颌第二前磨牙颊舌尖高度、宽度相近，颊舌二尖均偏近中。

(3) 邻面约呈四边形，近远中接触区均在近殆缘偏颊侧。无沟越过近中边缘嵴至近中面。

(4) 上颌第二前磨牙多为扁形单根。

3. 下颌第一前磨牙(mandbular first premolar)(图 4-2-18) 下颌第一前磨牙为前磨牙中体积最小、颊舌尖高度差别最大、殆面有横嵴者，其特点如下：

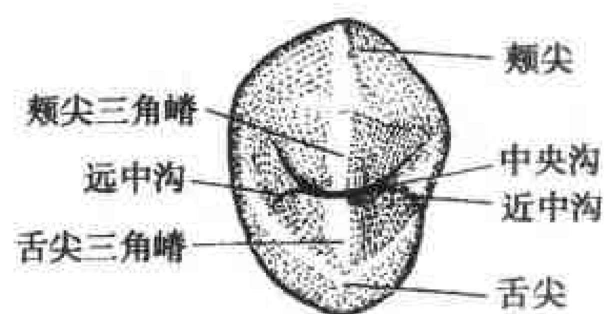


图 4-2-16　右侧上颌第一前磨牙殆面的标志

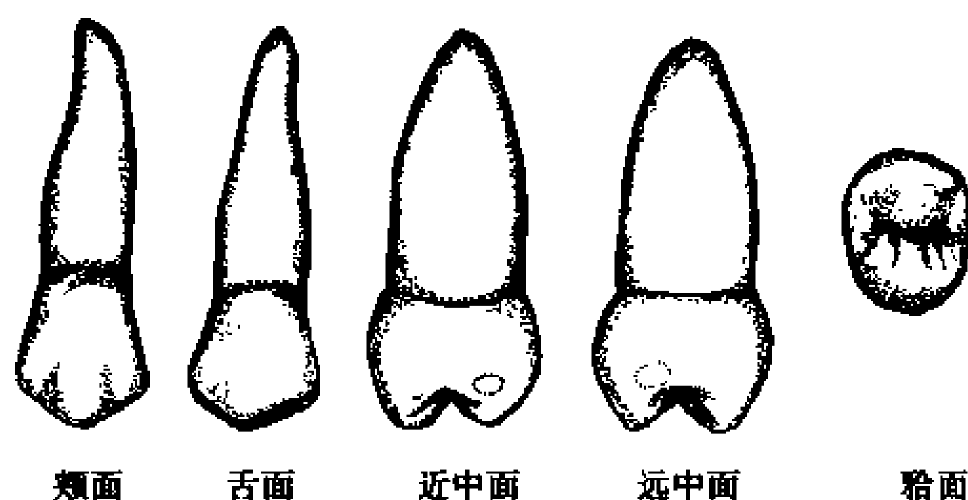


图 4-2-17　右侧上颌第二前磨牙

表 4-2-2　上颌第一前磨牙与第二前磨牙的比较

主要内容	上颌第一前磨牙	上颌第二前磨牙
部位记录	右　左 4┘　└4	右　左 5┘　└5
通用编号	5　12	4　13
FDI	14　24	15　25
发育叶数	4	4
体积	为前磨牙中之最大者	小于上颌第一前磨牙
颊、舌面大小	颊面＞舌面	相近
颊舌尖	颊尖长大锐利，偏向远中 舌尖短小圆钝，偏向近中	颊舌尖大小相近 颊舌尖均偏近中
近中沟	越过近中边缘嵴至近中面	无
牙根	多分为颊舌两根	少分为颊舌两根

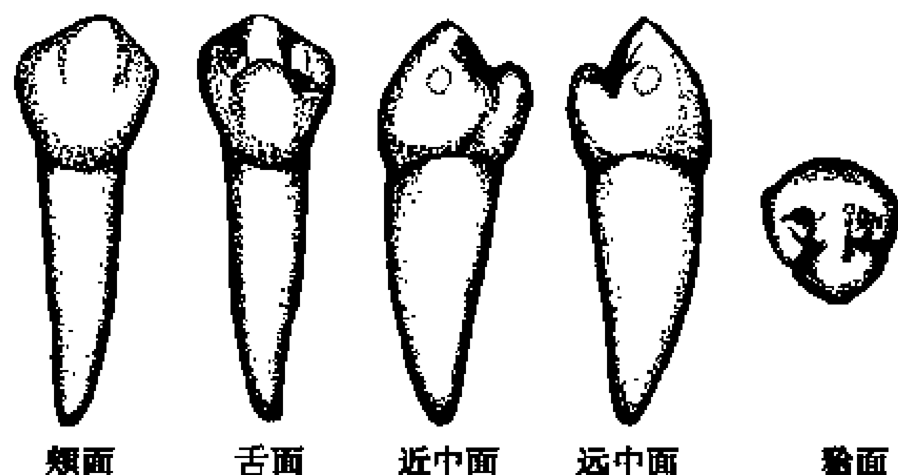


图 4-2-18　右侧下颌第一前磨牙

(1) 牙冠：

1) 牙冠舌面短小，仅及颊面的1/2。

2) 殆面呈卵圆形，最大特点是颊尖长大而舌尖很小，二尖均偏近中。颊尖三角嵴与舌尖三角嵴相连而成横嵴，为该牙的重要解剖标志。横嵴横过殆面，将殆面分成较小的近中窝，与较大的远中窝。

3) 邻面近远中接触区均在近殆缘偏颊侧。

(2) 牙根为扁形细长的单根，颊侧较舌侧宽。根尖略弯向远中。

由于上述牙冠的特别外形，故下颌第一前磨牙可视为前、后牙的过渡形式，即①像后牙：具有四轴面和殆面，有颊、舌尖和横嵴等；但颊、舌尖间距小，行使功能不如其他后牙。②像尖牙：颊尖特别长大，舌尖特别短小，髓腔亦略像尖牙髓腔。

4. 下颌第二前磨牙（mandbular second premolar）（图 4-2-19）

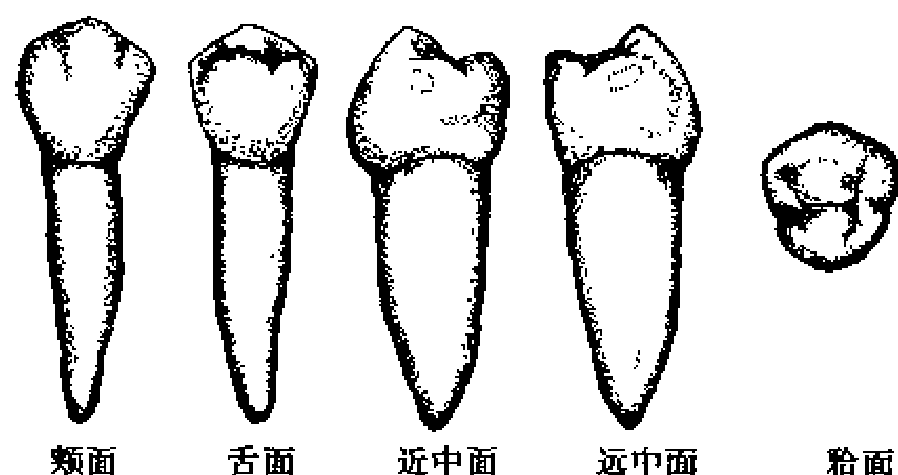


图 4-2-19 右侧下颌第二前磨牙

(1) 牙冠:

1) 外形方圆，舌面与颊面大小约相等。

2) 殆面呈圆形或卵圆形。

3) 殆面的发育沟呈H形占43.19% (95/220)及U形占25.45% (56/220) 者多为二尖型，呈Y形者占31.36% (69/220) 多为三尖型 (图 4-2-20)。殆面中央有时可见一小牙尖，称中央尖(central cusp) 或称铁氏尖(Terra's cusp)，易磨损使髓腔暴露，引起牙髓炎或根尖周炎。中央尖可见于诸前磨牙，但以下颌第二前磨牙多见。

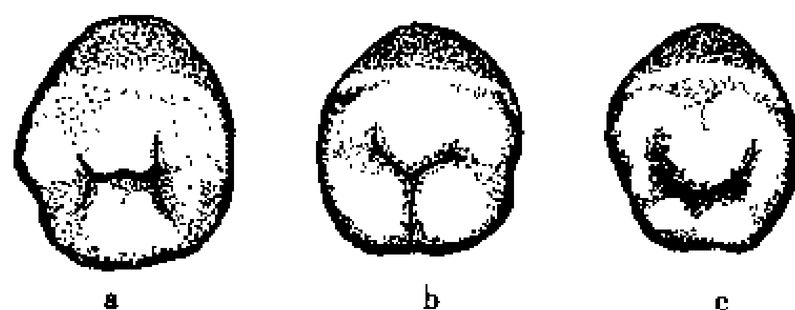


图 4-2-20 右侧下颌第二前磨牙殆面的三种形态
a. 发育沟呈H形 b. 发育沟呈Y形 c. 发育沟呈U形

4) 邻面近远中接触区均在近殆缘偏颊侧。

(2) 牙根：扁圆单根，近中面无分叉痕迹。

(四) 磨牙组

磨牙担负着咀嚼的主要任务，位于前磨牙的远中，上、下、左、右共12个，牙体由第一磨牙至第三磨牙依次渐小。磨牙的牙冠体积大，殆面亦大，有4～5个牙尖，牙根一般为2～3根。

1. 上颌第一磨牙 (maxillary first molar) (图 4-2-21) 上颌第一磨牙约6岁即出现于口腔，故又名六龄牙。

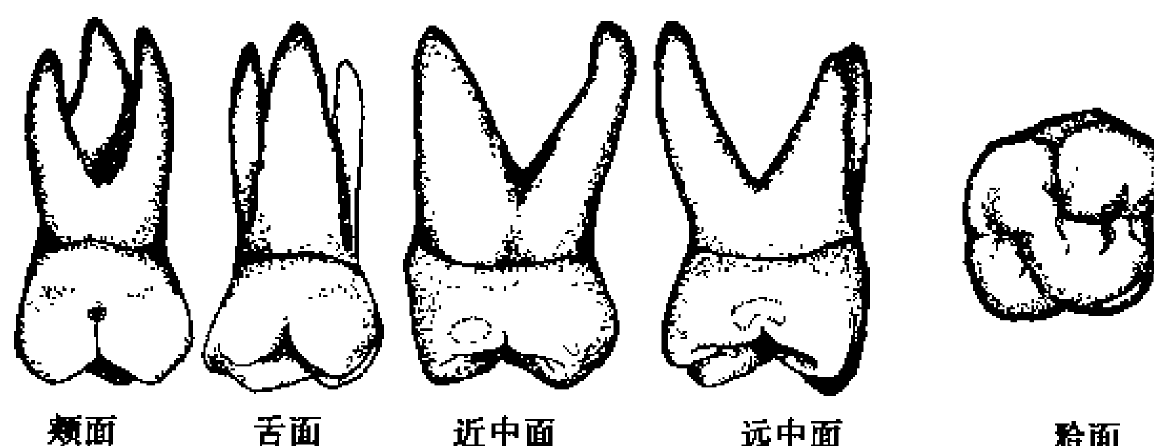


图 4-2-21 右侧上颌第一磨牙

(1) 牙冠:

1) 颊面：近远中宽度大于殆颈长度，殆缘长于颈缘，近中颊尖略宽于远中颊尖，二尖间有颊沟通过。外形高点在颈1/3。

2) 舌面：大小与颊面相近或稍小，近中舌尖宽于远中舌尖，二尖间有远中舌沟通过。外形高点在中1/3。

3) 邻面：近远中面约为梯形。近中接触区在近殆缘偏颊侧；远中接触区在近殆缘中1/3处。

4) 殆面 (图 4-2-22): ①呈斜方形，结构复杂，近中颊角及远中舌角为锐角；远中颊角及近中舌角为钝角。②牙尖：一般为四个，即近中颊尖、远中颊尖、近中舌尖和远中舌尖，少数在近中舌尖的舌侧有第五牙尖，1842年为奥地利牙科医生首先发现，又称卡氏尖 (cusp of Carabelli)。笔者对304颗国人上颌第一磨牙的第五牙尖进行了观测：发育良好者占7.89% (24/304)，有牙尖痕迹者占11.18% (34/304)，第五牙尖的尖顶既不达殆面，也无髓角，故称其结节更为妥当。颊侧牙尖较锐，舌侧牙尖较钝，近中舌尖是四个牙尖中最大者，是上颌第一磨牙的主要功能尖，远中舌尖则是其中最小者。③斜嵴：由远中颊尖三角嵴与近中舌尖三角嵴相连成嵴，称为斜嵴，为上颌第一磨牙的解剖特征。④窝：殆面的中部凹陷成窝，由殆面斜嵴将殆面分成近中窝及远中窝。近中窝较大，又名中央窝；远中窝较小。⑤沟：颊沟自中央点隙伸向颊侧，在二颊尖之间经颊殆边缘嵴而至颊面；近中沟自中央点隙伸向近中，止于近殆边缘嵴之内。远中舌沟一端至远中边缘嵴，另一端经二舌尖之间越过舌殆边缘嵴至舌面。⑥斜面：每个牙尖都有四个斜

面，颊尖的颊斜面无咬合接触，但颊尖的舌斜面、舌尖的颊斜面和舌斜面均有咬合接触。

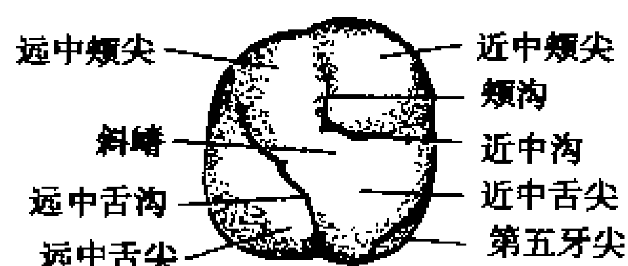


图 4-2-22 右侧上颌第一磨牙船面解剖标志

(2) 牙根：由三根组成，一根在舌侧，两颊根之间相距较近，颊根与舌根之间分开较远，三根之间所占面积较大，故有利于牙的稳固。牙根未分叉的部分叫根干（root trunk）或称根柱。

2. 上颌第二磨牙（maxillary second molar）（图 4-2-23） 似上颌第一磨牙，但有下列特点：

(1) 牙冠较上颌第一磨牙为窄。

(2) 远中颊尖明显缩小，远中舌尖更小。

(3) 近中舌尖占舌面的大部分，很少有第五牙尖。

(4) 船面斜嵴不如第一磨牙明显，有远中沟越过，有的上颌第二磨牙船面无斜嵴可见。

(5) 牙根数目与上颌第一磨牙相同，但三分叉根比较靠近。

3. 上颌第三磨牙（(maxillary third molar)（图 4-2-24）

(1) 该牙的形态变异最多，其规则形态与上颌第二磨牙相似，但牙冠较小，根较短，牙冠各轴面中 1/3 较圆突。

(2) 远中舌尖很小甚或缺如，船面副沟多。

(3) 牙根多合并成一锥形根。

(4) 其变异形态有前磨牙形、多尖形及多根形。

上颌第一、第二、第三磨牙的比较见表 4-2-3。

4. 下颌第一磨牙（mandibular first molar）（图 4-2-25） 下颌第一磨牙为全恒牙中萌出最早、船面尖、嵴、沟、窝、斜面最多的牙。

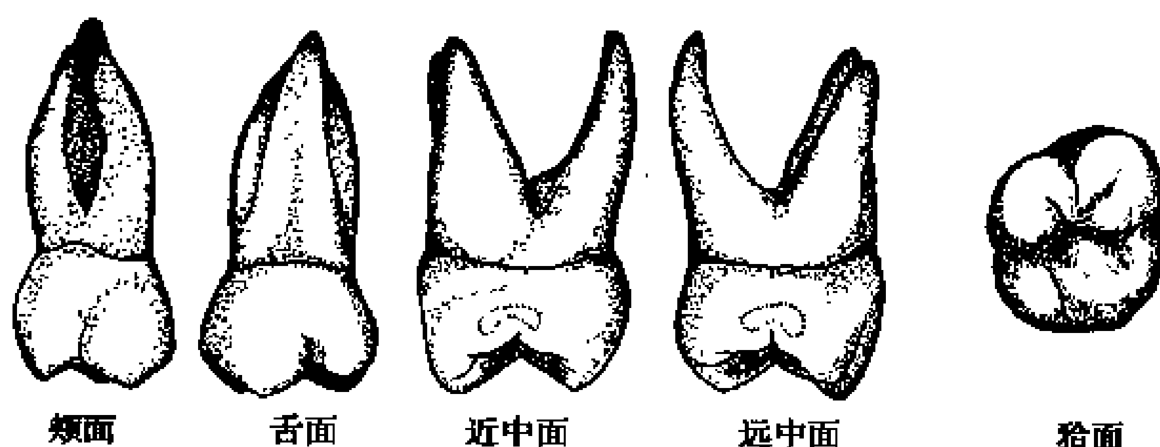


图 4-2-23 右侧上颌第二磨牙

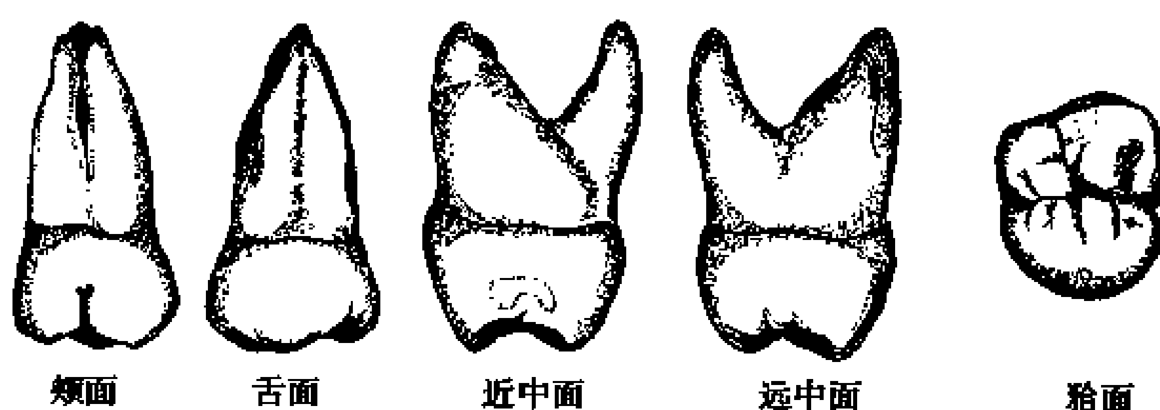


图 4-2-24 右侧上颌第三磨牙

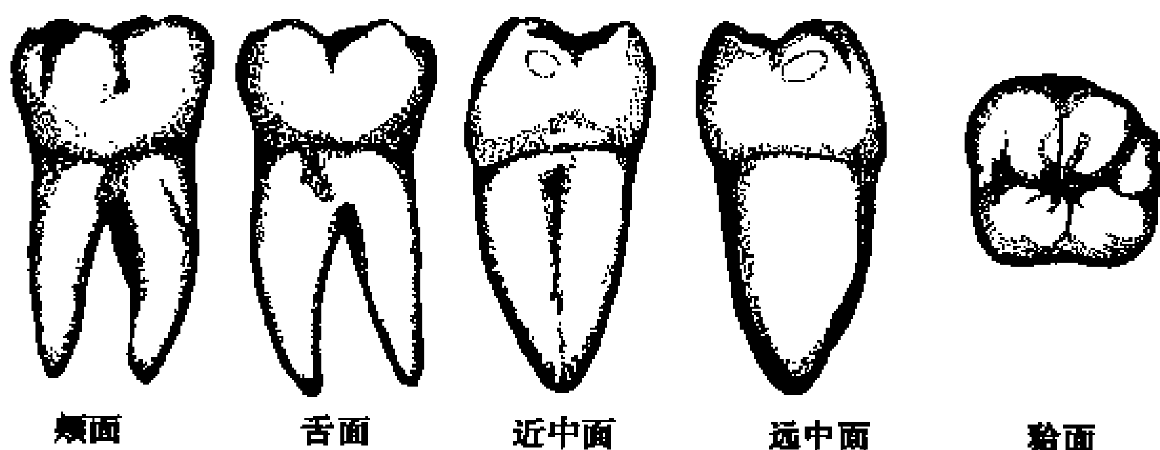


图 4-2-25 右侧下颌第一磨牙

表 4-2-3 上颌第一、第二、第三磨牙的比较

主要内容	上颌第一磨牙	上颌第二磨牙	上颌第三磨牙
部位记录	右 左	右 左	右 左
	6⌋ ⌊6	7⌋ ⌊7	8⌋ ⌊8
通用编号	3 14	2 15	1 16
FDI	16 26	17 27	18 28
发育叶数	5	4	4
体 积	最大	较小	最小
颊 面	最宽	较宽	较窄
	近远中颊尖等高	远中颊尖较近中颊尖稍短	远中颊尖更短
	远颊根尖弯向近中	远颊根较直	牙根向远中倾斜
舌 面	远舌尖发育良好	远舌尖较小	远舌尖通常消失
	可能有第五牙尖	极少有第五牙尖	无第五牙尖
𬌗 面	呈斜方形	呈狭长的斜方形	呈三角形或心形
	斜嵴明显	斜嵴较小，多有远中沟越过	常无斜嵴
牙 根	三根分开	三根较靠近	三根常融合

(1) 牙冠：

1) 颊面：约呈梯形。𬌗缘可见近中颊尖、远中颊尖和远中尖的半个牙尖，分别有颊沟和远颊沟分隔。外形高点在颈 1/3。

2) 舌面：亦呈梯形，𬌗缘可见近、远中舌尖，舌沟从二舌尖间越过。外形高点在中 1/3。

3) 邻面：约呈四边形，牙冠倾向舌侧，近中接触区在近𬌗缘偏颊侧；远中接触区在缘中 1/3 处。

4) 𬌗面：略呈长方形，近远中径大于颊舌径（图 4-2-26）。

牙尖：可见 5 个牙尖。近、远中颊尖短而圆，近、远中舌尖长而尖，远中尖最小位于颊面与远中面交界处。

窝：中央窝位于𬌗面二近中牙尖三角嵴的远侧及远中边缘的近侧。

沟：共计 5 条发育沟，其中颊沟、舌沟、近中沟、远中沟汇合在咬合面的中央点隙，远中颊尖与

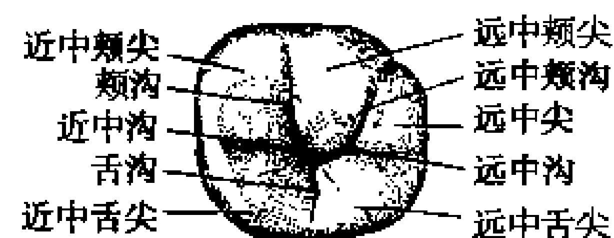


图 4-2-26 右侧下颌第一磨牙𬌗面解剖标志

远中尖之间有一条远颊沟，从远中沟上分出，向远颊方向到颊面。

(2) 牙根：为扁而厚的双根，根柱很短。近中根较远中根稍大，根尖弯向远中；有时远中根分为颊、舌二根，远舌根短小弯曲，此型占 22.03%（102/463），拔牙时应注意此关系。

5. 下颌第二磨牙（mandibular second molar）（图 4-2-27）

(1) 牙冠：𬌗面可分为 4 尖型和 5 尖型。4 尖型者无远中尖，又可分两种类型：①𬌗面 4 条发育沟呈“+”形分布：即颊沟、舌沟、近中沟和远中沟，整个𬌗面似“田”字形，为 4 尖型的主要类

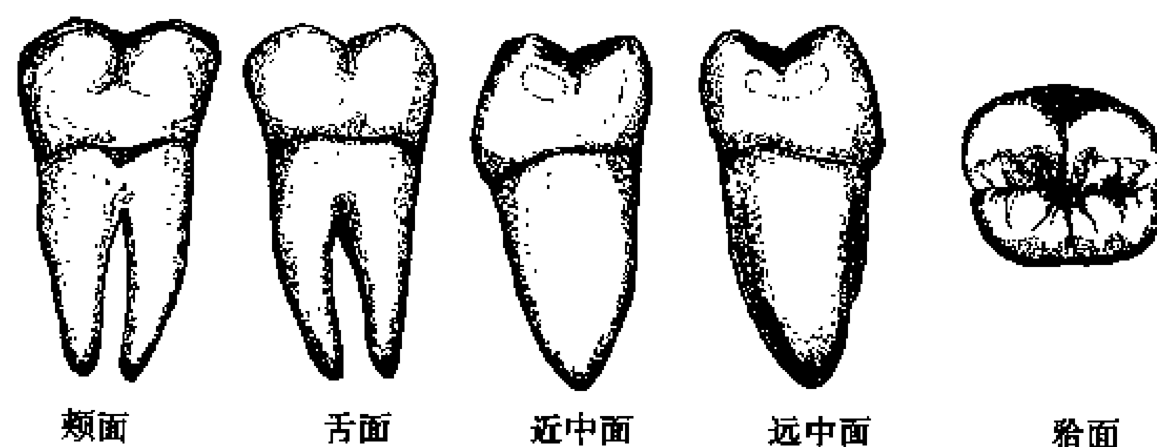


图 4-2-27 右侧下颌第二磨牙

型，占 50.31%（482/958）；②另一类发育沟呈斜H形分布，即H字母从近中颊侧向远中舌侧倾斜，牙尖仍可分为近中颊舌尖和远中颊舌尖，此型占5.22%（50/958），以往未见记载。5尖型占44.47%（426/958），与下颌第一磨牙相似，具有5个牙尖，但稍小，离体后两者不易区别。

（2）牙根：近远中根相距较近，皆偏远中，有时聚成一锥体形。极少数分叉为3根，即近中颊根、近中舌根和远中根，3根型中4尖型占1.25%（6/482），5尖型占4.69%（20/426），拔牙时应注意此关系。

6. 下颌第三磨牙（mandibular third molar）（图 4-2-28）

1）为全口牙中形态变异较多者。

2）𬌗面5尖者似下颌第一磨牙，4尖者似下颌第二磨牙。

3）牙冠各轴面光滑，外形高点在牙冠中1/3处。𬌗面副沟多。

4）牙根常融合成锥形，也有分叉成多根者。

下颌第一、第二、第三磨牙的比较见表 4-2-4。

（五）恒牙应用解剖

1. 切牙应用解剖

（1）上颌中切牙位于牙弓前部，易受外伤而折裂；其牙冠唇面外形常与面形相协调，修复时要注意其形态，色泽与面形及邻牙的协调性。

（2）切牙的邻接区及上颌侧切牙的舌窝是龋的好发部位。

（3）上颌侧切牙变异较多，也偶有先天缺失者。

（4）上颌中切牙牙根圆直，拔牙时可用旋转力拔出，若阻力较大，应注意是否有根尖弯曲；上颌侧切牙牙根可有弯曲，下颌切牙牙根形扁，拔出不能使用旋转力。

2. 尖牙应用解剖

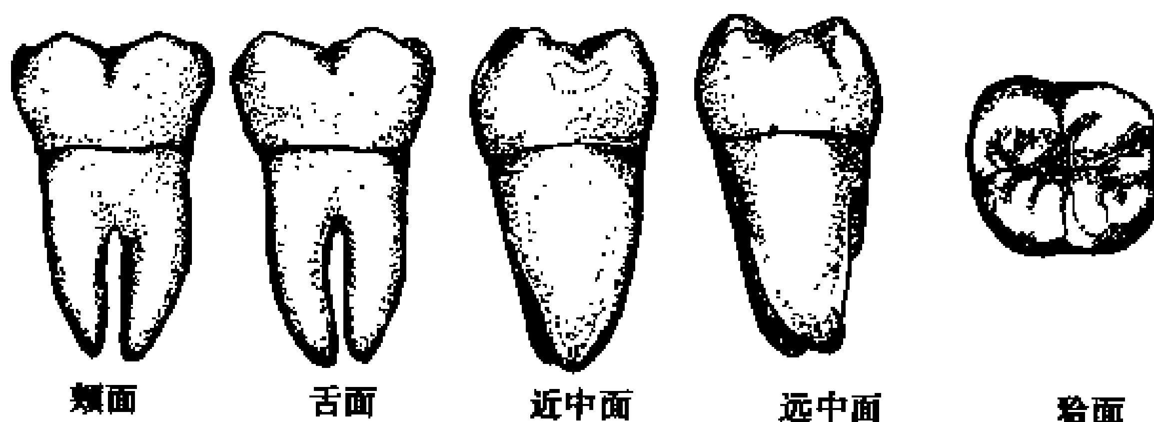


图 4-2-28　右侧下颌第三磨牙

表 4-2-4　下颌第一、第二、第三磨牙的比较

主要内容	下颌第一磨牙	下颌第二磨牙	下颌第三磨牙
部位记录	右 左 6┐ ┌6	右 左 7┐ ┌7	右 左 8┐ ┌8
通用编号	30 19	31 18	32 17
FDI	46 36	47 37	48 38
发育叶数	5	4	4或5
体　积	最大	较小	最小
颊　面	最宽 有近、远中颊沟 近、远中颊尖和部分远中尖	较宽 有颊沟 近、远中颊尖	较窄 有颊沟 近、远中颊尖
𬌗　面	呈长方形 有5个牙尖 发育沟呈“大”字形	呈正方形 多为4个牙尖 发育沟呈“十”字形	呈卵圆形 有4或5个牙尖 副沟多
牙　根	近、远中根分开较宽 有时远中根再分为颊舌根	近、远中根相距较近或在颊侧融合呈C形根，有时近中根再分为颊、舌根	牙根短通常呈融合根

(1) 牙冠各面光滑，自洁作用较好，较少发生龋坏。

(2) 位于口角，牙根长而粗壮，具有支撑口角的作用。如上尖牙缺失，口角上部塌陷，影响颜面美观。

(3) 由于牙根长，常是口内保留时间最长久的牙，修复邻牙缺失时，多作为基牙。

(4) 上颌尖牙牙根为圆锥形单根且较直，拔除时可使用旋转力；下颌尖牙由于根稍扁圆，拔除时在松动后可适当配合使用较小的旋转力。

3. 前磨牙应用解剖

(1) 𬌗面的点隙、沟及邻面都是龋的好发部位，充填或修复时要注意其正常形态，特别是邻接区的恢复，以免造成食物的嵌塞。

(2) 由于牙根扁或双根，拔牙时主要使用摇力。

(3) 由于第一磨牙萌出较早，缺失机会较多，第二前磨牙常作为基牙修复第一磨牙。

(4) 上颌前磨牙与上颌窦接近。根尖感染可波及上颌窦，摘断根时应避免使用推力。

(5) 前磨牙可发生错位、易位或多生牙。𬌗面中央窝内可出现一锥形的牙尖名畸形中央尖，常因磨耗而穿髓。

(6) 下颌前磨牙常作寻找颏孔的标志。

4. 磨牙应用解剖

(1) 上、下颌第一磨牙的位置关系对建立正常咬合起重要的作用，故应尽量治疗保留，如拔除后也应尽早修复，以免影响正常的咬合关系。

(2) 第一磨牙萌出早，且𬌗面点隙、窝、沟多，易龋坏，充填或修复时注意恢复正常的解剖形态。

(3) 第三磨牙易出现先天缺失或形态位置异常，且常因阻生而引起冠周炎或第二磨牙龋坏，如有阻生，应尽早拔除。

(4) 上颌磨牙与上颌窦邻近，根尖感染时可引起牙源性上颌窦炎，摘断根时应避免使用推力，以免断根进入上颌窦。下颌磨牙根尖与下颌管邻近，摘断根时，不宜使用压力，以免损伤下牙槽神经血管。

(5) 第一磨牙与第二乳磨牙形态相似，位置邻近，拔第二乳磨牙时应特别注意鉴别。

(6) 上颌第二磨牙牙冠相对的颊粘膜是腮腺导管口的位置，上颌第三磨牙可作为寻找腭大孔的标志。

二、乳牙外形

乳牙 (deciduous teeth) 共 20 个，上下颌各 10 个，分为乳切牙、乳尖牙和乳磨牙，无乳前磨牙。乳牙的形态与恒牙既相似又不相同，区分时若能在恒牙的基础上加以比较，掌握其特点，则可起到事半功倍的效果。

(一) 乳前牙的外形特点 (图 4-2-29, 30)

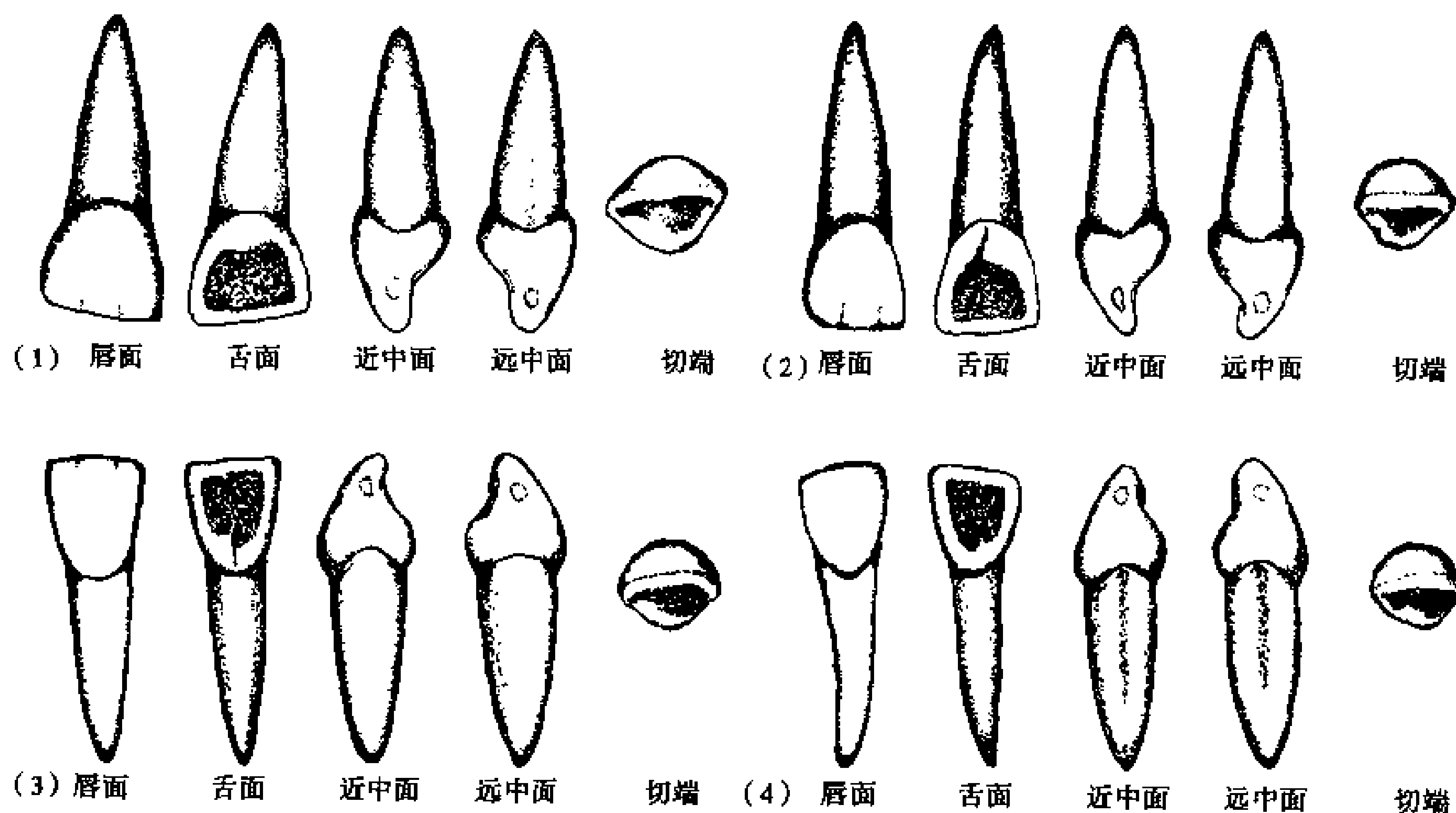


图 4-2-29 乳切牙

(1) 右侧上颌乳中切牙 (2) 右侧上颌乳侧切牙 (3) 右侧下颌乳中切牙 (4) 右侧下颌乳侧切牙

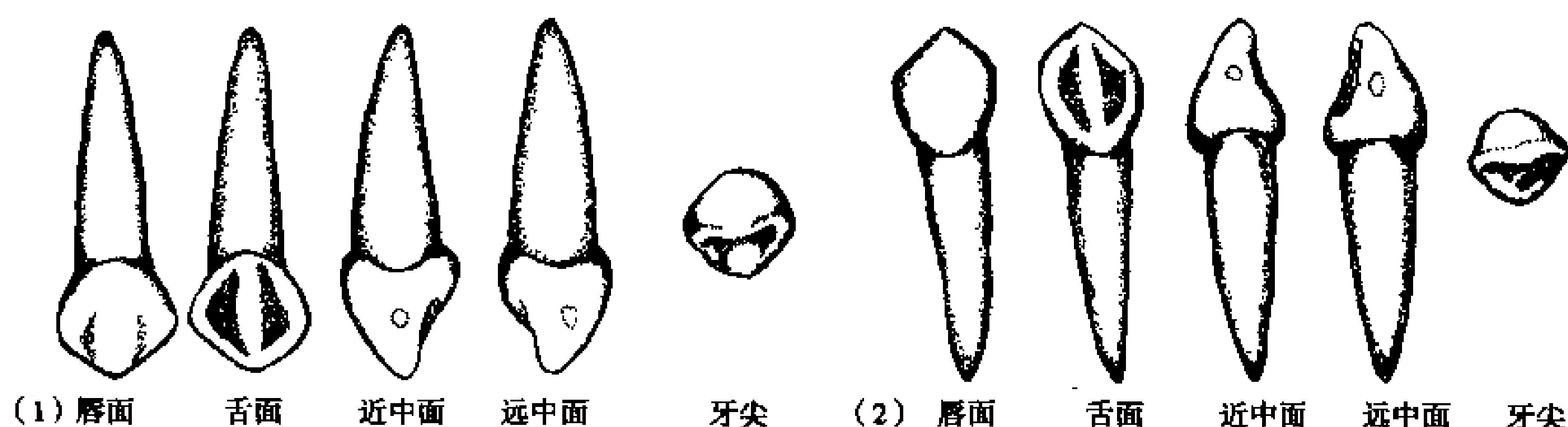


图 4-2-30　乳尖牙
（1）右侧上颌乳尖牙　（2）右侧下颌乳尖牙

乳切牙和乳尖牙分别与其同名恒牙相似，但有下列特点：

1. 牙冠较小，短而宽，呈乳白色。

2. 颈部缩小，颈嵴显著突出。

3. 牙根窄小，但上颌中切牙为宽冠宽根，根尖弯向唇侧。

上颌乳尖牙的近中牙尖嵴长于远中牙尖嵴，是乳尖牙和恒尖牙中唯一牙尖偏向远中者。

（二）第一乳磨牙的外形特点（图 4-2-31，32）

1. 上颌第一乳磨牙颊、舌尖各一，与上颌第一前磨牙相似，但三角嵴及发育沟不清晰，牙冠颊面颈部缩窄，颈嵴近中部很突；因具有三根，又与上颌第一、二恒磨牙相似，但三根细长且向外张开（因其间有恒牙胚），且根柱短。

2. 下颌第一乳磨牙的颊、舌尖接近，与下颌第一前磨牙稍相似，但牙尖、三角嵴及边缘嵴不甚清晰，牙冠颊面颈部缩窄，颈嵴近中部很突；因具有两根，又与下颌第一、二恒磨牙相似，但根柱短且向周围张开。

（三）上、下颌第二乳磨牙与上、下颌第一恒磨牙的外形区别

上颌第二乳磨牙（图 4-2-33）与下颌第二乳磨牙（图 4-2-34）各与同颌的第一恒磨牙形态近似，位置又彼此相邻，很易混淆，第二乳磨牙特点如下：

1. 第二乳磨牙的牙冠较小、色乳白。

2. 第二乳磨牙的牙冠颈部明显缩小，颈嵴较突，牙冠由颈部向𬌗方缩小，故近颈部大面𬌗面小。

3. 下颌第二乳磨牙的近中颊尖、远中颊尖及远中尖的大小约相等，而下颌第一恒磨牙此三尖中，以远中尖最小。

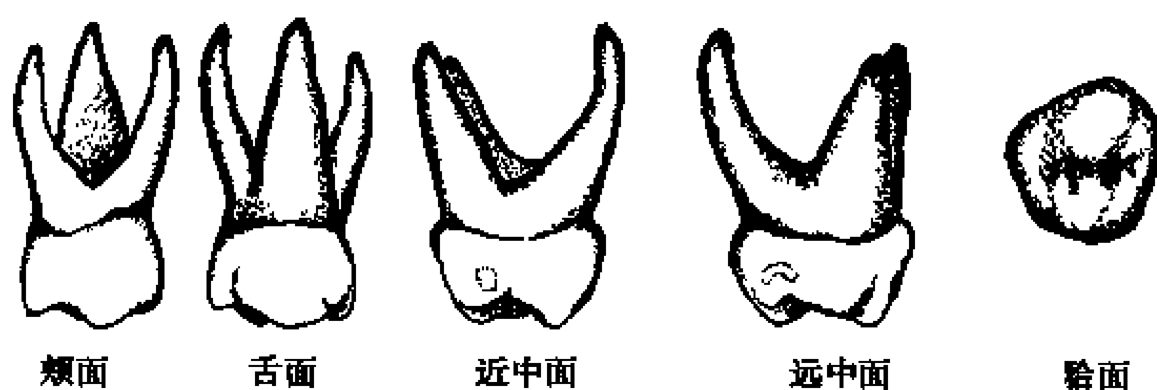


图 4-2-31　右侧上颌第一乳磨牙

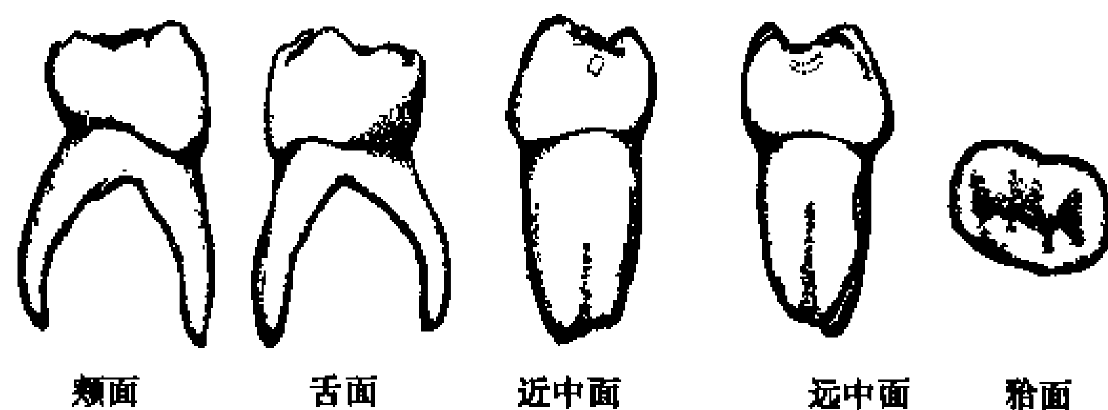


图 4-2-32　右侧下颌第一乳磨牙

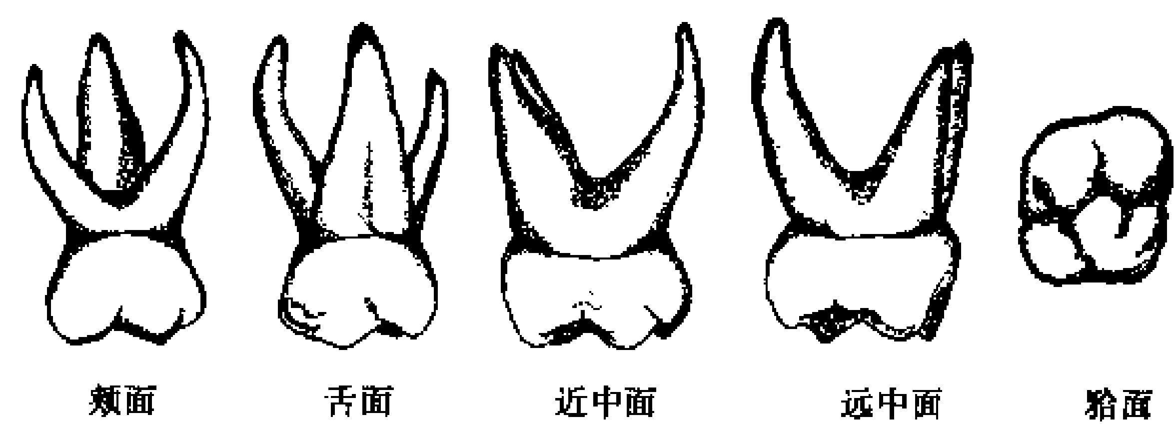


图 4-2-33 右侧上颌第二乳磨牙

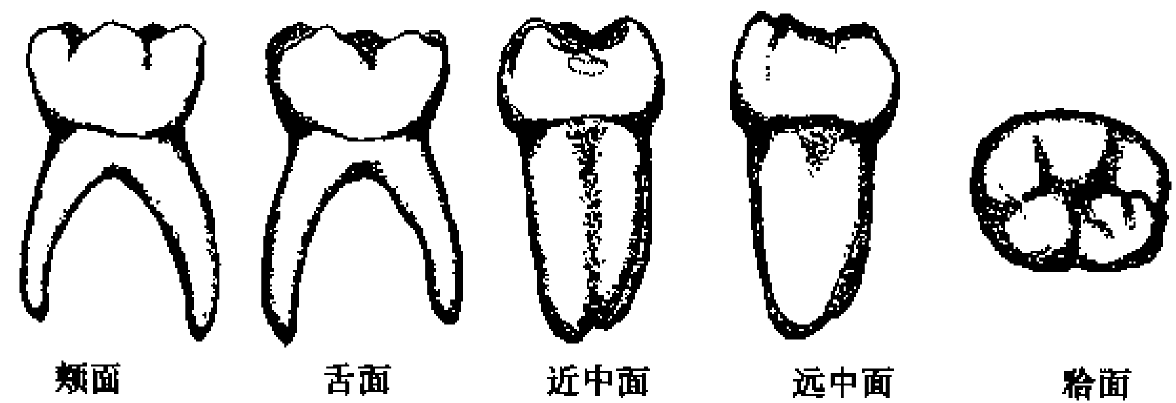


图 4-2-34 右侧下颌第二乳磨牙

4. 第二乳磨牙上颌者为三根，下颌为二根，但根柱短，牙根向周围张开。

5. 口腔混合牙列中，同颌一侧牙列上，从近中向远中若有两个相似的磨牙，则位于近中较小者即为第二乳磨牙。因第一、二、三恒磨牙的体积从近中向远中依次减小。

根据上述特点并结合年龄、咬合关系和磨耗程度等，即可与第一恒磨牙区别。

现将乳牙与恒牙及第二乳磨牙与第一恒磨牙的主要区别分别列表于表 4-2-5 和表 4-2-6。

（四）乳牙应用解剖

1. 完整的乳牙列，能发挥良好的咀嚼效能，对促进儿童的健康成长具有重要意义。

2. 咀嚼力通过牙根传至颌骨，能促进颌骨的生长发育，如缺乏咀嚼功能的刺激，将使颌骨发育不足，成为牙颌畸形的病因之一。

表 4-2-5 乳牙与恒牙的主要区别

主要区别点	乳 牙	恒 牙
体 积	较小，磨牙体积从近中至远中依次增大	较大，磨牙体积从近中至远中依次减小
冠 色	乳白色	乳黄色
颈 嵴	明显突起	略突起
冠根分界	特别明显	明显
牙 根	根柱短 分叉度较大	根柱较乳牙为长 根分叉度较乳牙小

表 4-2-6 第二乳磨牙与第一恒磨牙的主要区别

主要区别点	第二乳磨牙	第一恒磨牙
体 积	较第一恒磨牙小	较大
冠 色	乳白色	乳黄色
颈 嵴	明显突起	略突起
牙 位	由第二前磨牙替换	位于第二前磨牙远中
牙 根	根柱短，根分叉度大	根柱稍长，根分叉度较小
颊 尖	下颌第二乳磨牙三个颊尖等大	下颌第一恒磨牙三个颊尖自近中向远中依次减小

3. 乳牙位置正常，可引导恒牙正常萌出。如乳牙早失，其前后邻牙将向缺隙内倾斜或移位，使间隙缩小。待恒牙萌出时则位置不足，势必错位萌出，成为错颌畸形的病因之一。

三、乳牙及恒牙的萌出和更替

乳牙于生后半岁左右开始萌出，约两岁半全部出齐。其萌出顺序为：乳中切牙→乳侧切牙→第一乳磨牙→乳尖牙→第二乳磨牙。儿童6岁左右，在第二乳磨牙的远中部位，萌出第一个恒牙即第一磨牙。随恒牙的生长发育，压迫乳牙根部，使其吸收并破坏与牙周组织的联系，乳牙松动脱落，约7岁时，乳中切牙脱落，恒中切牙相继萌出，此后恒牙与乳牙陆续更替约至13岁，乳牙全部脱落。乳、恒牙更替的关系如下：

乳牙：	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ	Ⅴ			
	↑	↑	↑	↑	↑			
恒牙：	1	2	3	4	5	6	7	8

因此，6～12岁期间，儿童口腔内乳牙恒牙混合存在，检查、诊断时应注意区别。

恒牙萌出较乳牙顺序略有不同：首先萌出者为第一恒磨牙，前磨牙更换乳磨牙的位置，磨牙则在乳磨牙的远中部位萌出。恒牙萌出亦有其顺序，即第一磨牙→中切牙→侧切牙→尖牙→前磨牙（第一前磨牙早于第二前磨牙）→第二磨牙→第三磨牙。应当说明的是：上颌尖牙的萌出常在第一前磨牙之后，第三磨牙萌出期很晚，约在20岁左右，故又名智牙，也可终生不出，因此成人恒牙28～32个均属正常。

牙齿萌出具有下列数个特点：

1. 牙萌出有较明确的时间和顺序。
2. 下颌牙萌出时间常较上颌同名牙为早。
3. 牙萌出都是左右对称同时萌出，如一对下颌中切牙同时萌出……等。

现将乳、恒牙的萌出的时间分别列于表4-2-7和表4-2-8。

表4-2-7　乳牙萌出平均年龄表　（单位：月）

牙名	四川医学院罗宗赉 徐樱华等 1960～1961	R. Robinson R. Richard Anderson1960	Logan及Kronfeld原作 McCall及Schour修改 1940	牙名	四川医学院罗宗赉 徐樱华等 1960～1961	R. Robinson R. Richard Anderson1960	Logan及Kronfeld原作 McCall及Schour修改 1940
$\overline{\text{I}}$	8.6	7.6	6～8	$\underline{\text{I}}$	10.8	9.4	7～9
$\overline{\text{II}}$	13.5	13.4	8～10	$\underline{\text{II}}$	12.5	11.1	9～10
$\overline{\text{III}}$	20.2	19.8	16～20	$\underline{\text{III}}$	19.7	19.5	18～22
$\overline{\text{IV}}$	17.6	15.9	12～16	$\underline{\text{IV}}$	17.6	15.8	16～20
$\overline{\text{V}}$	27.0	26.5	20～30	$\underline{\text{V}}$	27.1	28.0	24～32

表4-2-8　恒牙萌出平均年龄表　（单位：年）

牙名	性别	北医口内教研室	Logan及Kronfeld原作 McCall及Schour修改	牙名	性别	北医口内教研室	Logan及Kronfeld原作 McCall及Schour修改
$\underline{1}$	男	6^{7*}～8	7～8	$\overline{1}$	男	6^{1}～7^{5}	6～7
	女	5^{10}～9			女	4^{11}～8^{5}	
$\underline{2}$	男	7^{6}～9^{10}	8～9	$\overline{2}$	男	6^{6}～8^{5}	7～8
	女	6^{11}～9^{10}			女	5^{6}～9	
$\underline{3}$	男	9^{10}～12^{11}	11～12	$\overline{3}$	男	9^{7}～12^{1}	9～10
	女	9^{4}～12			女	8^{8}～11^{9}	
$\underline{4}$	男	9^{1}～12^{10}	10～11	$\overline{4}$	男	9^{5}～12^{6}	10～12
	女	8^{9}～12^{4}			女	8^{11}～12^{1}	
$\underline{5}$	男	10～12^{10}	10～12	$\overline{5}$	男	10～13	11～12
	女	9^{11}～12^{10}			女	9^{8}～13	
$\underline{6}$	男	6^{1}～7^{5}	6～7	$\overline{6}$	男	5^{11}～7^{2}	6～7
	女	5^{8}～7^{4}			女	5^{3}～6^{11}	
$\underline{7}$	男	11^{5}～14^{3}	12～13	$\overline{7}$	男	10^{11}～13^{7}	11～13
	女	11^{1}～13^{10}			女	10^{5}～13^{1}	
$\underline{8}$	男	——		$\overline{8}$	男	——	17～21
	女	——			女	——	

注：*（右上角数）为月数

四、牙体形态的生理意义

牙体形态和生理功能是密切相关的，形态结构是功能活动的物质基础；反之，功能的作用又可逐渐引起形态结构的变化，此一相互关系早已为比较解剖所证实，现将牙体形态的生理意义分述如下：

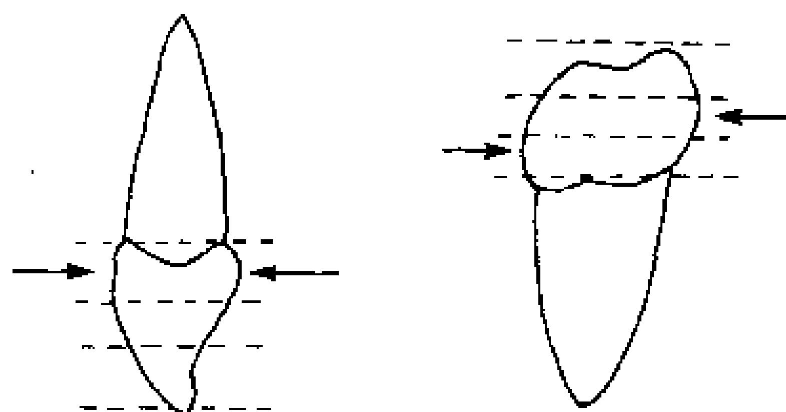
（一）牙冠形态的生理意义

1. 切端及㕵面的生理意义　切牙的切嵴具有切割食物的功能。尖牙的牙尖具有穿透和撕裂食物的作用。前磨牙和磨牙㕵面有凸形结构：牙尖、三角嵴、斜面和边缘嵴，并有凹形结构：窝及发育沟。咀嚼时，上下颌后牙㕵面凸形结构与凸形结构接触可压碎食物；凸形结构与凹形结构接触可磨细食物。上下颌后牙㕵面牙尖与窝接触，可保持上下颌牙㕵关系稳定，㕵面组成三角嵴的两斜面，咀嚼时既可磨细食物，又可在上下颌牙接触时，下颌牙沿上颌牙尖的斜面运动，以便进入牙尖交错位。边缘嵴的作用是将食物局限在㕵面窝内，以便对颌牙尖进行捣碎和磨细。发育沟如舌沟或颊沟是磨细食物溢向面有口腔或口腔前庭的通道。

2. 牙冠轴面突度的生理意义

（1）牙冠唇颊舌面突度的生理意义（图 4-2-35，36）：前牙唇舌面及后牙颊面的突度均在颈 1/3，后牙舌面的突度则在中 1/3，咀嚼时，牙冠的正常突度，可使部分咀嚼过的食物擦过牙龈表面，起着按摩作用，促进血液循环，有利于牙龈的健康。若牙冠突度过小或平直，食物经过该处将给牙龈过大的压力；反之，若牙冠突度过大，食物经过该处则不能触及牙龈，均不利于龈组织的健康。颈 1/3 的突度，还可扩展龈缘，使其紧张有力。

（2）牙冠邻面突度的生理意义：前牙及后牙邻面突度分别在切 1/3 和㕵 1/3 处，相邻两牙藉邻接



前牙唇舌面凸度的部位　　后牙颊舌面凸度的部位

图 4-2-35　牙冠凸度（外形高点）的部位

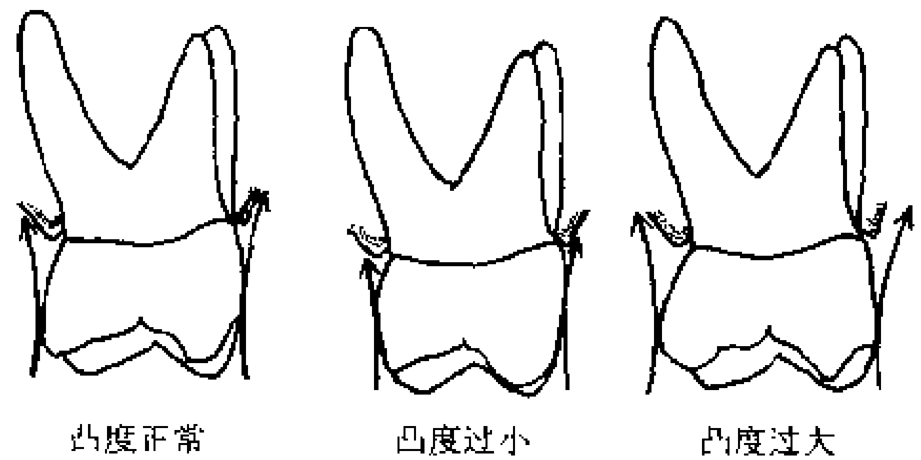


图 4-2-36　颊舌面的凸度

点相接，邻接点因磨耗呈小面称为邻接区。前牙邻接区呈椭圆形，切颈径大于唇舌径，近中面者靠近切角；远中面者距切角稍远。后牙邻近接区亦呈椭圆形，颊舌径大于㕵颈径。第一、二前磨牙近远中面邻接区及第一磨牙近中面邻接区均在近㕵缘偏颊侧。第一磨牙远中面邻接区、第二磨牙近、远中面邻接区及第三磨牙近中邻接区均在近㕵缘中 1/3 处。在正常邻接区的周围均有呈 V 字形的空隙，称为楔状隙或外展隙。在唇（颊）、舌侧者分别称为唇（颊）外展隙或舌外展隙；在切、㕵方者，分别称为切外展隙或㕵外展隙；在龈方者称为邻间隙，有龈乳头充满，可保护牙槽骨和牙冠邻面。

正常的牙邻接，不仅可防止食物嵌塞，免使龈乳头受压萎缩及牙槽突降低，而且可使牙位及㕵关系稳定、牙弓完整，有利于咀嚼，对颞下颌关节、咀嚼肌和牙周组织的健康均具有重要意义。

（二）牙根形态的生理意义

牙根在牙槽窝的稳固是保证牙冠行使其生理功能的前提，稳固的牙根又与其形态密切相关，如多根牙较单根牙稳固，长根牙较短根牙稳固，粗根牙较细根牙稳固，扁根牙较圆根牙稳固，根尖所占面积大于㕵面者稳固等。如上颌第一磨牙，牙根多、根形扁、根尖所占面积大于㕵面，因而是全口牙中最稳面的牙，又如上颌尖牙，牙根粗长，形略扁，故较其他单根牙稳固。

第五节　牙髓腔解剖

一、髓腔概述

牙髓腔简称髓腔（pulp cavity），位于牙体中部，周壁除根尖孔（有的牙尚有副孔或/和侧孔）

外，其余绝大部分均被坚硬的牙本质包被，髓腔内充满牙髓。髓腔的形状与牙体外形基本相似，但体积却显著缩小。

（一）髓腔各部名称（图 4-2-37）

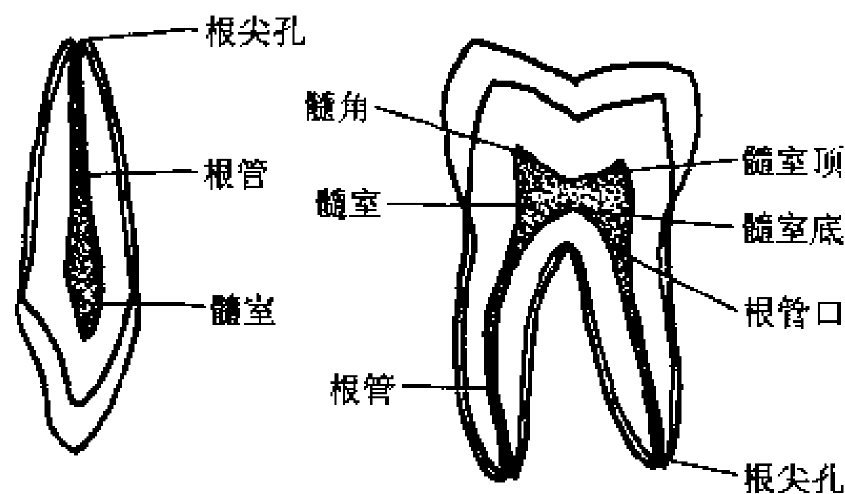


图 4-2-37 髓腔的解剖标志

1. 髓室（pulp chamber） 为髓腔位于牙冠及牙根颈部的部分，其形状与牙冠的外形相似。前牙髓室与根管无明显界限；后牙髓室呈立方形，分顶、底及四壁，是髓腔中较宽阔的部分。

（1）髓室顶（roof of pulp chamber）与髓室底（floor of pulp chamber）：与殆面或切嵴相对应的髓室壁称髓室顶，与髓室顶相对应的髓室壁名髓室底，两者之间的距离称为髓室高度。

（2）髓室壁：与轴面相对应的髓腔牙本质壁分别称近中髓壁、远中髓壁、颊侧髓壁和舌侧髓壁。亦有将髓室顶和髓室底列入髓室壁者，则髓室壁共有 6 壁。

（3）髓角（pulp horn）：为髓室伸向牙尖突出成角形的部分，其形状、位置与牙尖的高度相关。髓角与殆面的距离因牙龄而异，乳牙与刚萌出不久的恒牙髓室大，髓角至殆面的距离近；老年人随着牙的磨耗与髓腔内径变小，髓角变低，殆面至髓角的距离变大。

（4）根管口（root canal orifice）：为髓室底上髓室与根管的移行处。

2. 根管系统（root canal system）（图 4-2-38） 根管系统是髓腔除髓室以外的部分，包括根管、管间吻合、根管侧支、根尖分歧、根尖分叉及副根管，它们共同组成根管系统。

（1）根管（root canal）：根管为位于牙根内的髓腔。任何一个牙的牙冠及牙根颈部内仅有 1 个髓室，而每个牙根内却不一定只有一个根管。通常一个较圆的牙根内有 1 个与其外形相似的根管，但一个较扁的牙根内，则可能有 1 个、2 个或一、二个根管的混合形式，偶可见一个牙根内有 3 个根管者，根据恒牙根管的形态，可将其分为四型。

1）单管型：从髓室延伸至根尖孔为单一根管，由 1 个根尖孔通出牙体外。

2）双管型：从髓室延至根尖为 2 个分开的根管，由 2 个根尖孔或合并成一个根尖孔通牙体外。

3）单双管混合型：一个根管离开髓室，再分

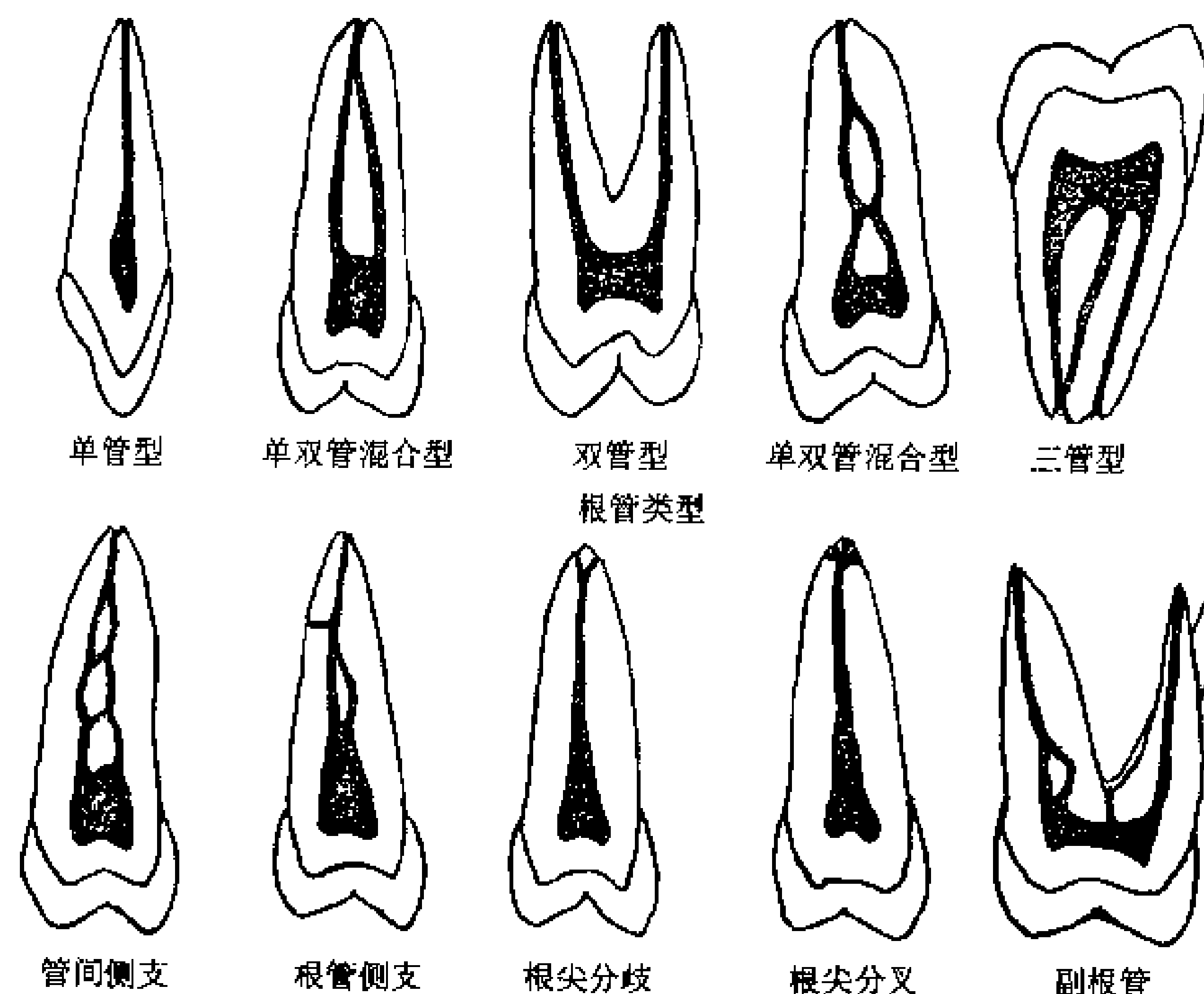


图 4-2-38 根管系统解剖形态

为2个根管；或2个根管离开髓室，再合成一根管，亦可再分而复合，合而复分，形成复杂的根管形态，由1或2个根尖孔通出牙体外。

4）三管型：1～3个根管离开髓室，形成3个根管，由3个根尖孔通出牙体外；或其中两管先合成一管，再以2个根管，分别开口于根尖，或3个根管至根尖合成一孔。

上述4型根管中，以单管型分布最广，遍及全口诸牙根，但出现率不一，其中上颌中切牙、上颌尖牙、上颌第一磨牙的舌根和上颌第二磨牙的舌根和远中颊根属纯单管型。双管型的分布范围仅次于单管型，除上述纯单管型外，其余牙根均可出现双管型。其中以上颌第一前磨牙、上颌第一磨牙的近中颊根和下颌第一磨牙的近中根较为多见。单双管混合型可见于上、下颌第一、二前磨牙和上颌第一、二磨牙的近颊根和下颌第一磨牙的近、远中根和下颌第二磨牙的近中根。至于一个牙根出现三个根管者，罕见于上颌第一磨牙的近颊根和下颌第一磨牙的近、远中根，由于根为罕见，可视为变异型。

（2）管间吻合：为发自相邻根管间的交通支，可为1至2支呈水平、弧形甚或呈网状，多见于双根管型，根中1/3的管间侧支多于根尖1/3，根颈1/3者最少。

（3）根管侧支：为发自根管的细小分支，常与根管呈接近垂直角度，贯穿牙本质和牙骨质，通向牙周膜。由于发自根管，故称根管侧支而不应称为侧支根管。根尖1/3的根管侧支多于根中1/3，根颈1/3者最少。

（4）根尖分歧：为根管在根尖分出的细小分支，此时根管仍存在。根尖分歧较多见于前磨牙和磨牙。

（5）根尖分叉：为根管在根尖分散成两个或两个以上的细小分支，此时根管不复存在，根尖分叉偶可多达9支。

（6）副根管：为发自髓室底至根分叉处的管道，多见于磨牙。

综上所述，由于根管系统的存在，通过根尖孔和侧、副孔，密切了牙髓和牙周组织的联系；但在另一方面，却成为牙髓病和牙周病互相传播的途径，可使牙髓病和牙周病互为因果，相互影响。即牙髓病可通过根尖孔或根分叉处副根管的副孔或根管侧支、根尖分歧和根尖分叉的侧孔引起牙周病，反之亦然。复杂的根管系统尚可影响根管治疗的效果。因此，熟悉根管系统的解剖形态，具有重要的临床意义。

（二）髓腔的增龄变化及病理变化

髓腔的形态随年龄的增长不断变化。乳牙的髓腔从相对比例看较恒牙者大，青少年恒牙的髓腔又比老年者大，表现为髓室大，髓角高、根管粗、根尖孔亦大。随年龄的增长，髓腔内壁有继发性牙本质沉积，使髓腔的体积逐渐减小，髓角变低，根管变细，根尖孔窄小，有的髓腔部分或全部钙化阻塞。此外，髓腔病理性变化，如因外伤、酸腐、龋病或非功能性磨损等致牙本质暴露时在受伤处相对的髓腔壁上形成修复性牙本质，使髓腔缩小。

（三）髓腔解剖的临床意义

髓腔形态是临床进行牙体、牙髓和牙周疾病治疗的重要依据，它包括髓室的大小、位置、髓角的高低、根管口的位置、根管数目、根管的类型、弯曲程度和方向以及根管与牙周组织间的关系等，否则可发生意外，例如：高耸的髓角，在备洞或作嵌体针道时容易发生意外穿髓；弯曲的根管，进行去髓和扩大时，容易造成器械折断或根管侧穿；根尖孔或牙根尚未完全形成者，器械、药物或充填物容易穿出根尖孔，刺激根尖周组织引起根尖周炎。

二、恒牙髓腔形态

（一）切牙的髓腔形态

切牙的髓腔形态与相应的牙体外形相似，髓室与根管无明显界限，其特点是根管多为单根管，根尖孔多位于根尖顶（约占64%）。

1. 上颌切牙的髓腔形态（图4-2-39） 上颌切牙的髓腔较大，根管较粗，单根管，髓室与根管间无明显界限。

（1）唇舌剖面观：髓腔呈梭形，平颈缘处最厚，向切嵴方向缩小成尖形伸至牙冠中1/3，髓腔从颈缘向根尖逐渐缩小变细。

（2）近远中剖面观：整个髓腔约呈三角形，髓室顶即三角形的底最宽，接近牙冠中1/3处。

（3）横剖面观：

1）牙颈横剖面：根管呈圆三角形，根管与牙根外形基本相似，位居剖面中央略偏唇侧，舌侧根

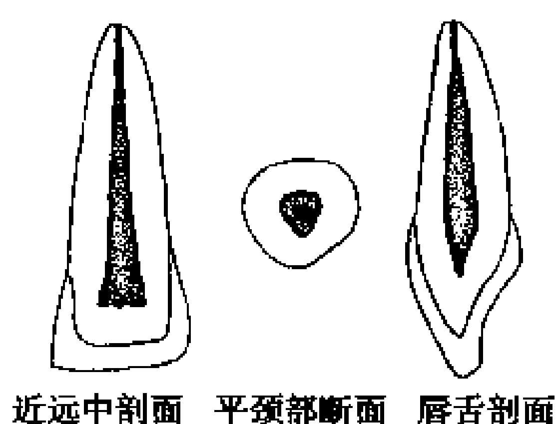


图 4-2-39　右侧上颌中切牙髓腔形态

管壁较唇侧根管壁为厚。

2）牙根中部横剖面：根管较牙颈横剖面者约小一半，多呈圆形，位居中央略偏唇侧，舌侧根管壁较唇侧根管壁为厚。

2. 下颌切牙髓腔形态（图 4-2-40）　下颌切牙髓腔体积最小，唇舌径大于近远中径，根管多为窄而扁的单根管，分为唇舌两管者约占 10%。

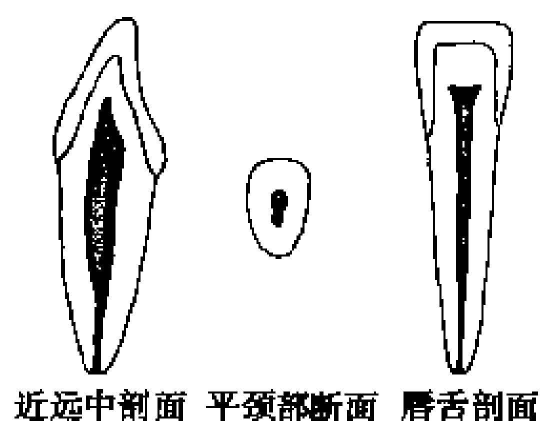


图 4-2-40　右侧下颌中切牙髓腔形态

（1）唇舌剖面观：髓腔中部的唇舌径较大，两端较小。髓室顶呈尖形，接近牙冠中 1/3，整个髓腔在牙根颈 2/3 一段较大，向根尖逐渐缩小。

（2）远近中剖面观：髓腔呈狭长的三角形，三角形的底为髓室顶，略宽，接近牙冠中 1/3，向颈缘逐渐缩小，到颈缘则明显向根尖缩小。

（3）横剖面观：

1）牙颈横剖面：髓腔呈椭圆形，唇舌径大于远近中径，位居中央。

2）牙根中部剖面：根管呈椭圆形或圆形，均位居中央。圆形者根管显著缩小；呈椭圆形者，根管近远中径较窄。平牙根中部近中根管壁厚约 1.18mm，远中根管厚约 1.10mm，根管预备时，应注意此厚度，以免侧穿。

（二）尖牙的髓腔形态

尖牙的髓腔形态与相应的牙体外形相似，髓室与根管无明显界限，其特点是根管多为单根管，根尖孔多位于根尖顶。

1. 上颌尖牙的髓腔形态（图 4-2-41）　上颌尖牙髓腔形态特点是：髓腔的唇舌径很大而近远中径很窄的单根管。

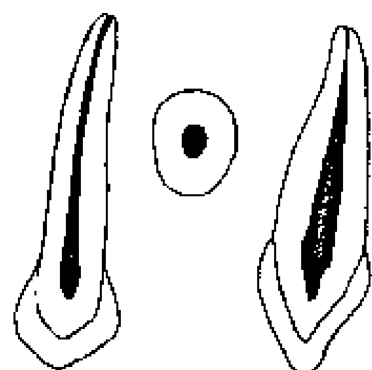


图 4-2-41　右侧上颌尖牙髓腔形态

（1）唇舌剖面观：髓室顶窄而尖，接近牙冠中 1/3，髓腔的切端 2/3 很厚，直到根尖 1/3 渐变窄，根尖孔比切牙者为大。

（2）近远中剖面观：髓腔很窄，两端均呈尖形，髓角接近牙冠中 1/3，与牙尖相对，牙根颈 1/2处髓腔较宽，到根尖 1/2 才逐渐变窄。

（3）横剖面观：

1）牙颈部横剖面：髓腔较大，位于牙根的中央，呈圆三角形，唇舌径大于近远中径。

2）牙根中部横剖面：根管较小呈圆形。

2. 下颌尖牙髓腔形态（图 4-2-42）　下颌尖牙的髓腔与上颌尖牙者相似，髓腔亦为唇舌径大而近远中径很窄。其不同点为髓室和根管都较上尖牙者窄、髓角较圆、根管为双管者占 4%。

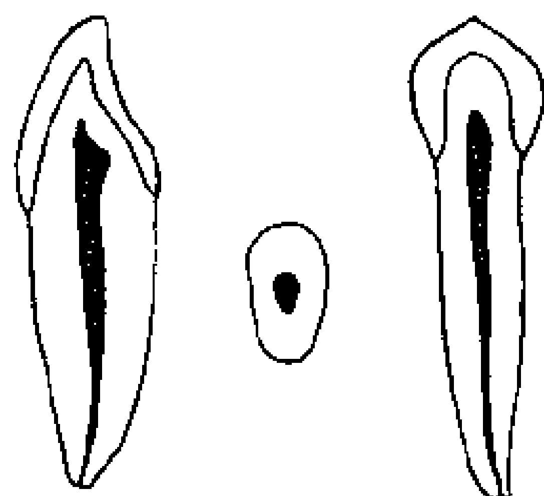


图 4-2-42　右侧下颌尖牙髓腔形态

（1）唇舌剖面观：髓腔的唇舌径较大，最大的一段位于牙冠颈部和牙根颈部 1/3 或 1/2，向根尖逐渐变细，髓角呈尖形，接近牙冠中 1/3 处。

（2）近远中剖面观：髓腔较窄，髓角圆钝，接近牙冠中 1/3 处，髓腔在髓角以下到牙根中部一段略宽，向根尖逐渐变细。

（3）横剖面观：

1）颈横剖面观：髓腔呈椭圆形，唇舌径较大，位于牙根中央。

2）根中部横剖面观：根管呈圆形或椭圆形。

（三）上颌前磨牙的髓腔形态（图 4-2-43）

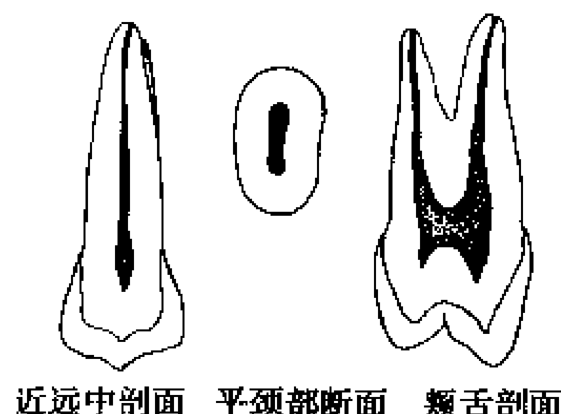


图 4-2-43 右侧上颌前磨牙髓腔形态

上颌前磨牙的髓室类似立方形，颊舌径大于近远中径，髓室位于牙冠颈部及根柱内。髓室顶形凹，最凹处约与颈平齐。

1. 颊舌剖面观 有颊舌髓角分别突入颊尖和舌尖中，颊侧髓角较高，接近牙冠的中 1/3 处，舌侧髓角较低，接近牙冠颈 1/3 处（少数接近牙冠中 1/3），髓室底有一个、两个偶尔有三个根管口，与相应的根管相通。

2. 远近中剖面观 与尖牙略相似，髓室和根管均较窄小。

3. 横剖面观

颈横剖面：4 髓室呈椭圆形，5 髓室呈长圆形，颊舌径均大于近远中径，颊舌向中份缩小呈肾形。

牙根中部横剖面：若为单根管，根管呈椭圆形；若为双根管，颊舌两根管均呈圆形，偶尔有 3 个根管，颊侧两个甚小。

上颌前磨牙的根管可分为下列 4 种类型（图 4-2-44）：

（1）单根单管型：从髓室延伸至根尖孔为单一根管。此型根管窄扁，颊舌径大，近远中径小，多至根尖 1/3 才缩小，此型 4 占 28%；5 占 48%。

（2）单根双管型：从髓室延至根尖为 2 个分开的根管，由 2 个根尖孔或合并成一根尖孔通出牙体外，此型 4 占 31%；5 占 19%。

（3）单根单双管混合型：一个根管离开髓室，再分为 2 个根管；或 2 个根管离开髓室，再合成一根管，亦可在分而复合，合而复分，形成复杂的根管形态，此型 4 占 27%，5 占 29%。

（4）双根双管型：颊舌二根内各有一个根管，从髓室内延伸至根尖，此型 4 占 14%，5 占 4%。

（四）下颌前磨牙的髓腔形态（图 4-2-45，46）

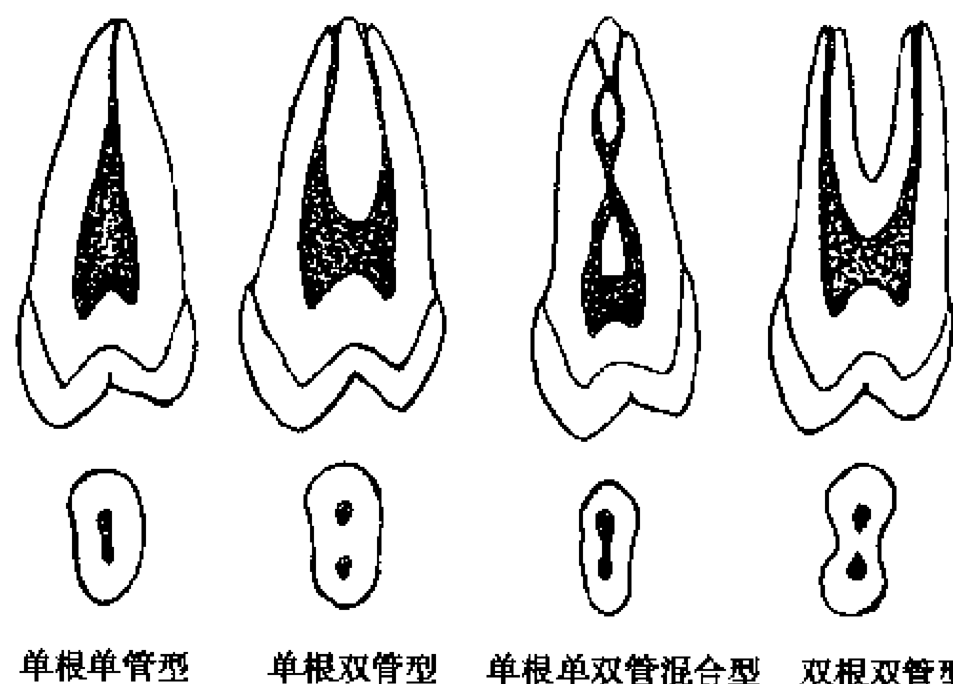


图 4-2-44 上颌前磨牙的根管类型

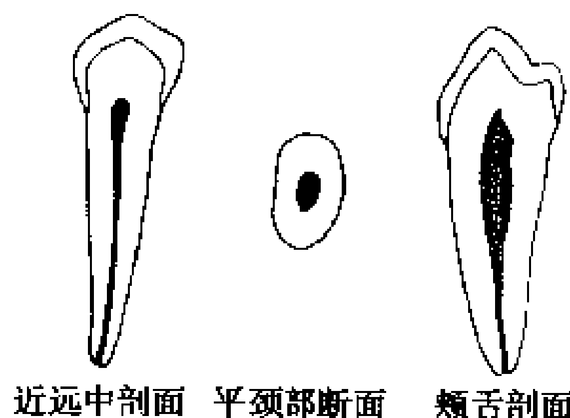


图 4-2-45 右侧下颌第一前磨牙髓腔形态

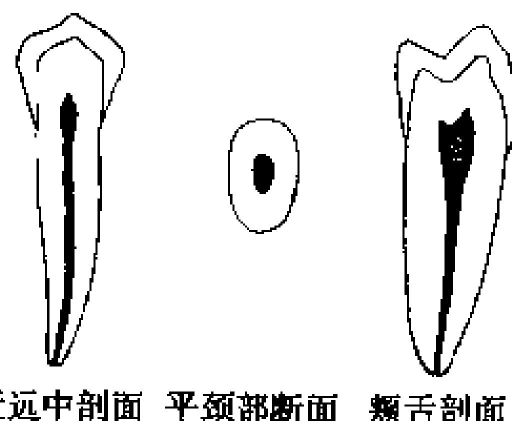


图 4-2-46 右侧下颌第二前磨牙髓腔形态

下颌前磨牙髓室的颊舌径与近远中径相近，髓室顶上有颊、舌两个髓角，髓室向下多与单根管相通。

1. 颊舌剖面观 下颌第一前磨牙颊侧髓角特别长，接近牙冠中 1/3，舌侧髓角短圆而不明显，接近牙冠颈 1/3。髓腔多在根尖 1/3 明显缩小成管，但也有在根中 1/3 或根尖颈 1/3 缩小成管者共占 83%，或在根中部根管形成双管型或单双管混合型，也有在根尖 1/3 分成颊舌两管分别进入颊舌牙根者共占 17%。下颌第二前磨牙的颊舌二髓角

明显，颊侧髓角稍长于舌侧髓角，髓腔在根颈1/3明显缩小成管，但也有在牙根中部或根尖1/3缩小成管者。

2. 近远中剖面观　下颌第一、二前磨牙髓室和根管形似尖牙，但很狭窄。

3. 横剖面观

(1) 颈横剖面：下颌第一、二前磨牙髓室多呈长圆形，颊舌径大于近远中径，若为双根管，颊舌两根管均呈圆形。

(2) 牙根中部横剖面：根管小而较圆。

(五) 上颌磨牙的髓腔形态

上颌磨牙的髓腔似立方形，髓室顶上有4个髓角与相应的牙尖斜相对应，髓室底上可见3或4个根管口，与相应的根管相通。

1. 上颌第一磨牙髓腔形态（图4-2-47）　上颌第一磨牙的髓室似矮立方形，髓室高度很小，颊舌径＞近远中径＞髓室高度。髓室顶形凹，最凹处约与颈缘平齐。髓室顶上近颊髓角和近舌髓角，二者均接近牙冠中1/3。远颊髓角和远舌髓角较低，均接近牙冠颈1/3处。髓室底上有3～4个根管口，排列呈颊、舌径长，近远中径短的四边形或三角形，近颊根管口距远颊根管口较近而距舌侧根管口较远，远颊根管口位于近颊根管口的远中舌侧。各根管口的形态是：近颊根管口较扁，若其再分为颊、舌两根管口时，两根管口较圆小，近颊根管的舌侧根管位于远颊根管的舌侧，距舌根内的舌侧根管最近。远颊根管口略圆。舌侧根管口较宽大。近颊根管为双管型或单双管混合型者共占63%，远颊侧根管分为两管者占9%，舌侧根管较宽大。

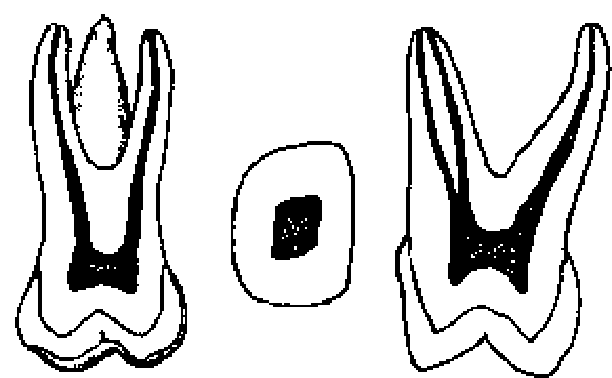


图4-2-47　上颌第一磨牙髓腔形态

2. 上颌第二磨牙的髓腔形态（图4-2-48）　上颌第二磨牙的形态和功能与上颌第一磨牙相近，故其髓腔形态亦颇相类似但较小，近颊根管为双管型或单双管混合型者共约占30%，远颊根管和舌根管均为单根管。

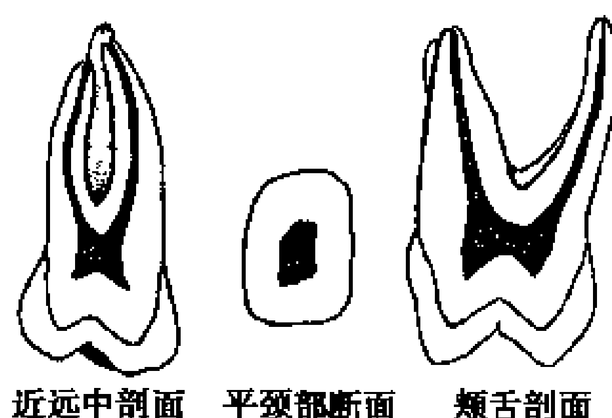


图4-2-48　上颌第二磨牙髓腔形态

3. 上颌第三磨牙的髓腔形态　上颌第三磨牙是全口牙中形态变化最多的牙齿之一，其髓腔变化亦有其特点，主要表现在髓室大、根管粗和髓角较低。髓室底的位置常与牙根形态有关：三根形者髓室底多在牙根颈1/3或中1/3；双根者髓室底多在牙根中1/3；单根或融合根管者，髓腔多在根尖1/3缩小成管。

(六) 下颌磨牙的髓腔形态

1. 下颌第一磨牙髓腔形态（图4-2-49）　下颌第一磨牙髓室呈矮立方形，近远中径＞颊舌径＞髓室高度（约1mm）；髓室顶形凹，最凹处约与颈缘平齐，近舌髓角与远舌髓角高度相近，二者均接近牙冠中1/3。近颊髓角、远颊髓角和远中髓角较低，位于牙冠颈1/3或颈缘附近。髓室底轮廓为近远中径长、颊舌径短的四边形或五边形，髓室底上有2～4个根管口。近中根管为双管型或单双管混合型者共占87%。远中根管为双管型或单双管混合型者占40%。

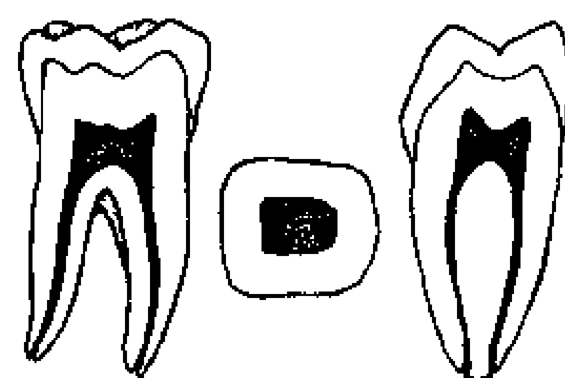


图4-2-49　下颌第一磨牙髓腔形态

2. 下颌第二磨牙的髓腔形态（图4-2-50）　下颌第二磨牙的髓腔形态与下颌第一磨牙者相似。近中根管为双管型或单双管混合型者共占64%。远中根管为双管型或单双管混合型者共占18%。

下颌第二磨牙近远中根在颊侧融合，根管亦在颊侧连通，根管横断面呈U字形占9.7%。

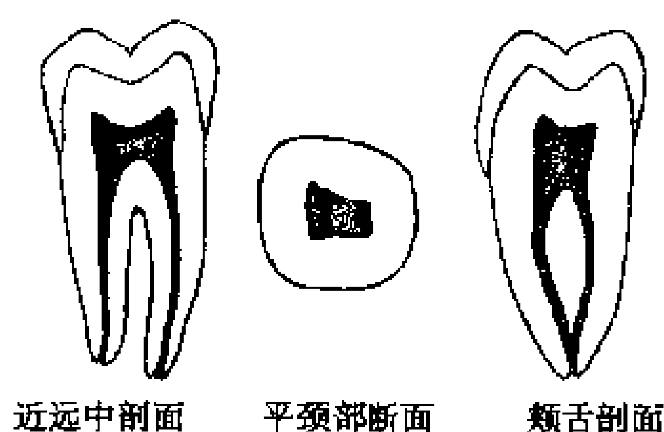


图 4-2-50 下颌第二磨牙髓腔形态

3. 下颌第三磨牙的髓腔形态由于此牙的外形变异较多，其髓室及根管亦同样依其外形而异。髓室、根管均较大，有二根者则为两根管，为融合根者则多为单根管。

（七）恒牙髓腔应用解剖

1. 上颌前牙的髓腔的唇舌径在牙颈部最大，开髓时应从舌面窝中央，向牙颈方向钻入。

2. 上颌前牙根管的特点是粗大而直的单根管，作根管治疗时操作方便，效果较好。

3. 上颌切牙在活髓牙预备针形嵌体的针道时，应注意避开髓角。

4. 下颌前牙的双根管多分布在唇舌向，在正面的 X 线片上，因双根管唇舌像相重，应改变投射的角度才能显示。在作根管治疗时，须检查根管口的数目。

5. 下颌切牙因根管较小，根管侧壁薄（近中根管壁厚约 1.18mm，远中根管厚约 1.10mm），根管治疗时应防止侧穿根管壁。

6. 上颌前磨牙近远中径在殆面宽而近颈部窄，开髓时应注意窝洞的形态和位置，防止从近中面或远中面穿孔。

7. 上颌前磨牙颊侧髓角较高，补牙备洞时应避免穿通颊侧髓角。

8. 上颌前磨牙因髓室底较深，开髓时勿将暴露的髓角误认为是根管口。

9. 下颌第一前磨牙因牙冠向舌侧斜度大，故颊尖位于牙冠中份，髓角又高，牙体预备时应避免穿髓；作根管治疗时，器械应顺着牙体长轴的方向进入，以免穿通根管侧壁。

10. 上颌第一、二磨牙近颊髓角和近舌髓角较高，补牙备洞时应避免穿髓。

11. 上颌第一、二磨牙颊侧两根管口相距甚近，应注意寻找，该两根管窄小弯曲，根管治疗时应注意根管走行的方向。

12. 上颌第一、二磨牙进行嵌体修复制备针道时，应避开髓角，宜从殆面颊沟、舌沟、近中窝和远中窝的釉牙本质界入手。

13. 上颌第二磨牙有时颊侧二根融合为一粗大的根和根管，治疗时应加注意。

14. 下颌第一、二磨牙因髓室顶和髓室底相距较近，开髓时应防止穿通髓室底。

15. 下颌第一、二磨牙因舌侧髓角高于颊侧髓角，近中髓角高于远中髓角，牙体预备时应注意髓角的位置。

16. 下颌第一磨牙远中舌侧根管细小弯曲，治疗时应加注意。

17. 下颌第二磨牙有时近远中根在颊侧融合，根管亦在颊侧连通，根管横断面呈 U 字形，开髓时勿将根管在颊侧的连通误认为是被穿通的髓室底。

18. 下颌磨牙牙冠向舌侧倾斜，即牙冠颊面近颈部突出，牙冠舌面近殆缘较突出，其髓腔亦偏向颊侧，故开髓部位应在殆面偏向颊尖处；若在殆面正中央处开髓，尤其是偏向舌侧，常致舌侧薄弱而折断。

三、乳牙髓腔形态

（一）乳牙髓腔形态（图 4-2-51、52）

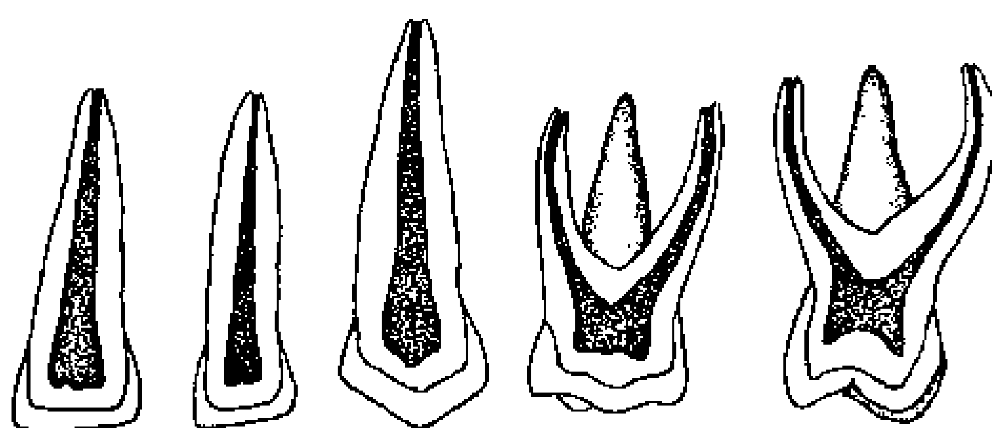


图 4-2-51 右侧上颌乳牙髓腔形态（近远中剖面）

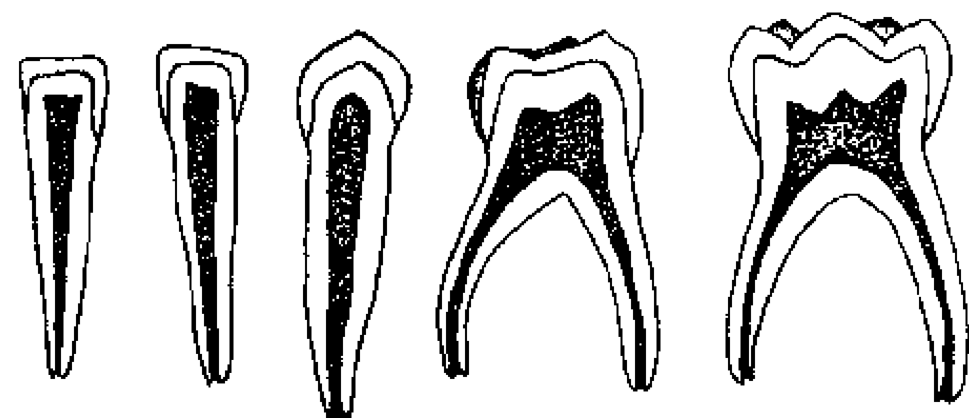


图 4-2-52 右侧下颌乳牙髓腔形成（近远中剖面）

乳前牙多为单根管，偶见下颌乳切牙根管分为唇、舌向二根管。

乳磨牙通常都有三个根管：上颌乳磨牙有两个颊侧根管，一个舌侧根管；下颌乳磨牙有两个近中根管，一个远中根管。下颌第二乳磨牙有时可出现四根管，其分布为近中两个根管，远中两个根管。

（二）乳牙髓腔特点及其应用解剖

乳牙的髓腔形态与乳牙的外形相似。按牙体比例而言，乳牙髓腔较恒牙者为大，表现为髓室大、髓壁薄、髓角高、根管粗、根管方向斜度较大，根尖孔亦大，故在制备洞形时，应注意保护牙髓，防止穿髓。由于乳牙髓腔大，牙髓治疗效果好。

（皮　昕）

第三章　上颌及下颌的应用解剖

本章包括上颌骨、下颌骨、牙及周围软组织的应用解剖。

第一节　上颌骨、下颌骨的形态及解剖结构

一、上颌骨的形态及解剖结构

上颌骨位于面中份，为面骨中最大的骨组织。左右各一，相互对称和连接，并与邻骨相连形成眶底、口腔顶、鼻腔底及其外侧壁、颞下窝和翼腭窝的前壁。上颌骨形如一三棱锥形，底向鼻腔，尖延续至颧突，由一体四突组成。上颌骨体有四面，中心有上颌窦（图 4-3-1）。

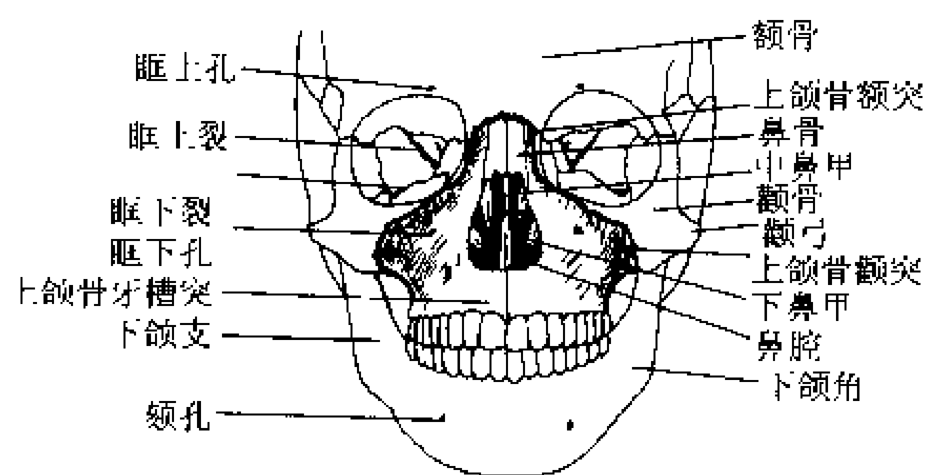


图 4-3-1　上下颌骨正面观及与邻骨相接

（一）上颌骨体的四面及上颌窦

1. 前外侧面　又称睑面，上界眶下缘、下界上牙槽突、后界颧牙槽嵴，为前外侧面与后外侧面的分界。内界鼻切迹，向下方移至上前牙牙槽突，与对侧者相连。眶下缘中点下方约 0.5～0.8cm 处有眶下孔，向上接眶下管，开口向下前内方向，有眶下神经、血管由此孔穿出，临床作眶下神经阻滞麻醉时，其针刺入方向应为上后外进入眶下孔或眶下管。在眶下孔下方，尖牙根尖上方有深凹为尖牙窝，此处骨壁较薄，为上颌窦手术凿骨入窦腔的常用途径。

2. 后外侧面　又称颞下面，构成颞下窝和翼腭窝的前壁。该面的前外侧可扪及颧牙槽嵴，为上牙槽后神经阻滞麻醉的重要标志之一。在上颌最后一个磨牙的后上方，即后外侧面的后下部，有粗糙的圆形隆起称为上颌结节，上颌结节上方有数个小牙槽孔，有上牙槽后神经、血管由此进入上颌窦后壁之牙槽管。

3. 上面　又称眶面，光滑呈三角形，构成眶底的一部分和上颌窦的顶。在中部有前行的眶下沟，向前延续形成向前内下行的眶下管。最后开口于眶下孔。眶下管之前部有牙槽管向下经上颌窦前壁至上牙槽骨，有上牙槽前神经、血管通过。管之后部的牙槽管，经上颌窦外侧壁至牙槽骨，有上牙槽中神经通过。眶下管长约 1.4cm，骨质菲薄或不完整，作眶下神经管内段阻滞麻醉时不宜过深，以免损伤眼球。

4. 内面　又称鼻面，是鼻腔外侧壁的一部分，形成上颌窦的内侧壁。该面的后上部有上颌窦裂孔通向中鼻道。上颌窦裂孔的前方有泪沟，与下鼻甲和泪骨围成鼻泪管。裂孔的后方斜向前下有翼腭沟与腭骨垂直板相接，构成翼腭管，开口于腭大孔，有腭降动脉和腭前神经通过。腭大孔后份有数个腭小孔，有腭中、后神经通过。

5. 上颌窦（maxillary sinus）　位于上颌体内，是最大的鼻窦，呈锥体状，尖向颧突，底向鼻腔，容量约 13ml。上壁为上颌骨的眶面，下壁为上牙槽突，前外侧壁为上颌体的前外侧面，后外侧壁为上颌体的后外侧面。该壁骨质较薄，紧邻颞下窝及翼腭窝。上颌窦的下壁覆盖8-5|5-8的根尖，其根尖与上颌窦之间骨质很薄，有时甚至无骨质而仅有一层粘膜，其中尤以上颌第一磨牙根尖距上颌窦下壁最近。因此上颌牙根尖感染易侵及上颌窦而引起牙源性上颌窦炎。拔除上颌磨牙断根或残根，若用力不当有可能将断根或残根推入上颌窦内。上颌后牙区较重的感染或损伤，可造成上颌窦口腔瘘，感染控制后应作上颌窦口腔瘘修补术。

（二）上颌骨的四突

1. 颧突　为一锥形突起，向外与颧骨相接，向下延至第一磨牙槽突颊侧，形成一纵形骨嵴，称为颧牙槽嵴，可于口腔前庭，上颌第一磨牙颊侧根

部扪及，是上牙槽后神经阻滞麻醉的标志之一。

2. 额突　系一坚细骨板，位于上颌骨内上方，向上突起至鼻与眶之间，其上、前、后缘分别与额骨、鼻骨和泪骨相连，其外侧面组成眶内缘及鼻背的一部分，并参与前筛窦前壁和泪沟的构成。因此，上颌骨骨折时有可能损伤筛窦和鼻泪管。

3. 腭突　是上颌骨体与牙槽突向内延伸形成的水平骨板，在中线与对侧腭突连接形成腭中缝，后方与腭骨水平板连接形成腭横缝。腭突与对侧腭突和双侧腭骨水平板连接形成硬腭。隔离口鼻腔，形成口腔顶和鼻腔底。硬腭口腔面粗糙不平，有许多滋养血管小孔和容纳腭腺的凹陷。腭突前份于上颌中切牙间的腭侧，即腭正中缝与两侧尖牙连线的交点处有切牙孔（门齿孔），向上后通入切牙管，有鼻腭神经及血管通过，切牙管长约1.5cm，与上中切牙牙体长轴平行。鼻腭神经阻滞麻醉时不宜过深，否则会进人鼻腔易带人感染。腭突后外方近牙槽突处，有纵行骨沟，后连腭大孔，有腭前神经和血管在此沟内前行。腭突鼻腔面光滑呈横向凹陷，其中线向上突起形成鼻嵴，为鼻中隔附着处。

4. 牙槽突　系上颌骨体向下延伸，并包绕上颌牙根的突起部分。骨质厚而疏松，两侧牙槽突在中线连接形成马蹄形的牙槽骨弓。有多数形态，大小，数目和深浅度与所容纳的牙根相适应的牙槽窝，牙槽窝的游离缘称为牙槽嵴，两牙之间的牙槽骨称为牙槽间隔，多根牙根之间的牙槽骨称为牙根间隔。上颌牙槽突除第一磨牙颊侧骨板有颧牙槽嵴而增厚外，其余部分的唇颊侧骨板均较薄，并有多数小孔与骨松质相通，因此该区拔牙或手术均可采用局部浸润麻醉。也有利于拔牙术的脱位运动。牙槽骨的内板称为面有牙槽骨，包绕于牙周膜的外围，骨质致密，在X光片上呈白色线状影像，称为硬板，对诊断牙周病有一定的临床意义。上颌骨牙槽突的后份与腭骨水平板形成腭大孔，有腭前神经及血管由此穿出，前行于腭沟内，该孔一般位于上颌第三磨牙腭侧牙槽嵴顶至腭中缝弓形凹面连线的中点。其表面标志则为上颌第三磨牙腭侧龈缘至腭中缝连线的中、外1/3交点处，距硬腭后缘前约0.5cm。此为腭前神经阻滞麻醉的重要标志。牙槽突可随牙齿的发育、萌出、乳恒牙的替换，恒牙的失落，以及咀嚼功能和牙的移动而发生骨组织的改建，与正畸学和修复学有密切关系。

上颌骨是面骨中形态结构和毗邻关系较为复杂的骨组织。上颌骨体内腔宽大，各壁皆由较薄的骨板形成拱形结构，且邻接腔、窝、裂隙较多，有利于分散咀嚼力。上颌骨与额骨、筛骨、蝶骨、鼻骨、泪骨、颧骨、腭骨、犁骨、下鼻甲及对侧上颌骨等邻骨连接，形成多个薄弱部位。上颌骨与咀嚼功能关系密切，在承受咀嚼压力的部位，骨质增厚，形成三对支柱，即①尖牙支柱，起于上颌尖牙牙槽突，上行经眶内缘至额骨，主要支持尖牙区咀嚼力。②颧突支柱：起于上颌第一磨牙区牙槽突，沿颧牙槽嵴上行达颧骨分为两支，一支经眶外缘至额骨，另一支向外后经颧弓达颅底。主要支持第一磨牙区的咀嚼力。③翼突支柱：由蝶骨翼突构成，翼突与上牙槽突后端连接，将磨牙区咀嚼力传至颅底。此外，上述纵行支柱间尚有横行连接支架，如眶上弓、眶下弓及鼻骨弓等，使上颌骨与其邻骨比较坚固而富于支持力，有利于承受较大的咀嚼力。

二、下颌骨的形态及解剖结构

下颌骨为颌面部下1/3唯一能动的面骨，分为下颌体和下颌支两部：

（一）下颌体

为下颌骨的水平部分，呈弓形，有内、外两面及上、下缘。

1. 内面　近中线处有上颏棘，为颏舌肌起点，其下方有下颏棘，为颏舌肌起点。自颏棘下方向后上有内斜线（颌舌线），为下颌舌骨肌起点。该线之后端有翼下颌韧带附着。内斜线上方，颏棘两侧有舌下腺窝，舌下腺位于此。内斜线下方，中线两侧近下颌骨下缘处有二腹肌窝，为二腹肌前腹的起点，该窝的后上方，内斜线后分之下有颌下腺窝，颌下腺位于此。

2. 外面　系下颌骨的外板，骨质较致密。在下颌第一、二双尖牙之间或第二双尖牙的下方，下颌骨上、下缘之间有颏孔，出颏神经血管，该孔的位置可随年龄的增长而逐渐上移和后移。颏孔向后、上外方开口，孔径约4.5mm×3mm。下颌体正中有直嵴称为正中联合，其两侧近下颌骨下缘处有左右各一的颏结节，从颏结节经颏孔之下延向后上与下颌支前缘相连的骨嵴称为外斜线。与内斜线相应。有下唇方肌、三角肌附着。外斜线之下有颈

阔肌附着。

3. 上缘 又称牙槽缘，有接纳下牙根的牙槽窝、牙槽突的内、外骨板均较厚而致密，除下切牙区外，很少有小孔通向骨松质。因此下颌牙的拔除及牙槽骨手术多采用下牙槽神经的阻滞麻醉，仅下切牙区可采用浸润麻醉。下颌切牙、尖牙牙槽窝唇侧骨板较舌侧为薄，而下颌磨牙由于有外斜线使骨质增厚，颊侧骨板则较舌侧为厚，下颌第三磨牙舌侧骨板较为薄弱，拔除下颌阻生第三磨牙时，若用力不当，有可能使牙突破舌侧骨板面坠入翼颌间隙、咽旁间隙，给手术带来困难。

4. 下缘 下颌骨下缘圆而厚，由致密骨构成，较长于上缘，前部最厚，为下颌骨最坚实处，也是最突出部位。下颌骨下缘作为颈部上界，为颌下区手术切口的重要标志。

（二）下颌支

为下颌骨的垂直部，呈长方形骨板，分为上份的前、后二突及内外二面。

1. 前突 又称喙突或肌突，呈扁三角形，有颞肌和咬肌附着。

2. 后突 又称髁状突或关节突，为前后扁而内外径宽的椭圆形，上接关节盘，周围借关节囊、关节韧带与颞骨下颌关节凹组成颞下颌关节。髁状突的下方为较细的髁突颈，其前方有翼肌窝，为翼外肌的附着处。此处为下颌骨的薄弱区，外伤易造成骨折。前突和后突之间有U形的乙状切迹，有咬肌神经血管通过。

3. 内面 下颌支内面中份偏后上方有下颌孔，呈漏斗状，开口向上后方，其前方有薄小的下颌小舌，为蝶下颌韧带附着处。成人下颌孔的位置约相当于下颌磨牙的咬合平面。孔的后上方为下颌神经沟，有下牙槽神经血管经此沟进入下颌孔。下牙槽神经阻滞麻醉时，为避开下颌小舌的阻挡，应在下颌孔上方约1cm的下颌神经沟内（即磨牙咬合平面上1cm）注射麻醉剂，方能获得良好的麻醉效果。在喙突与髁状突向下汇成的下颌隆突处，有颊神经、舌神经和下牙槽神经越过，于此处麻醉该三神经的方法称隆凸麻醉法。下颌孔向前下进入下颌管，沿途发出小管至各牙槽窝。下牙槽神经、血管经下颌管分支至下颌骨诸牙，出颏孔者称为颏神经、血管。下颌管的后2/3距下颌支、下颌体的内侧面较近，而前1/3则距外侧面较近。此解剖特点对下颌骨正颌外科手术有重要的临床意义。下颌支内侧面的下份即下颌小舌的后下方，骨面粗糙，称为翼肌粗隆，为翼内肌的附着处。

4. 外面 下颌支外面的上份平滑，下份粗糙，为咬肌附着处。下颌支与下颌体交界处为下颌角，有咬肌及茎突下颌韧带附着。咬肌附着的前下角处有颌外动脉、面前静脉越过，面神经下颌缘支也在此处越过血管进入面部。为临床手术中寻找和保护面神经下颌缘支的标志之一。

下颌骨为颌面部诸骨中体积最大，最为突出的能动骨。其结构存在有四个薄弱区，即下颌正中联合、颏孔区、下颌角区及髁状突颈部，该区为下颌骨骨折的常见部位。

第二节 上颌骨及下颌骨的肌附丽

一、上颌骨的肌附丽

上颌骨的肌附丽主要为薄层肌束的表情肌，起于骨或皮肤，止于皮肤，以表达面部表情，并参与咀嚼和语言活动。附着于上颌骨的表情肌有：

1. 上唇方肌（square muscle of upper lip） 分为三头，颧头位于眼轮匝肌下方或深面，起于颧骨外侧面颧颌缝后方，止于口角内侧的上唇皮肤。眶下头在眶下孔上方起自眶下缘，为眼轮匝肌覆盖，行向下内与口轮匝肌交织，止于上唇外半侧的皮肤。该肌深面与尖牙肌之间有眶下神经血管由眶下孔穿出。内眦头起于上颌骨额突上部，斜向下外，分为内、外两片，内侧片止于鼻大翼软骨和皮肤，外侧片斜行向下，与眶下头和口轮匝肌交织。其作用为颧头牵引口角向外上，眶下头和内眦头分别牵引上唇及鼻翼向上。

2. 尖牙肌（canine muscle） 位置较深，在上唇方肌的深面。起自上颌骨的尖牙窝，肌束向下止于口角皮肤。有的肌束与颧肌，三角肌和口轮匝肌下份相交。作用为上提口角。

3. 颊肌（buccinator muscle） 呈四边形薄肌，位于颊部，占据上颌、下颌之间的间隙，构成颊部。起于上、下颌第三磨牙牙槽突的外面及后方的翼突下颌缝（翼突下颌韧带）的前缘。翼突下颌缝相当于翼内肌的前缘，为颊肌与咽上缩肌的共同起

点并将此二肌分开。此为下牙槽神经阻滞麻醉的重要解剖标志之一。颊肌纤维向口角汇聚，在口角处中份肌束彼此交叉，下份肌束与口轮匝肌的上部连续，上份肌束与口轮匝肌下部连续，其最上和最下肌束不交叉，向前进入上、下唇。其作用为牵引口角向后，协助咀嚼和吸吮，并作口腔的鼓气和排气。

4. 腭部肌　为软腭的肌组成，包括腭帆提肌、腭帆张肌、咽腭肌、舌腭肌和悬雍垂肌，邻接上颌骨腭部，与颌面外科临床关系较密切。故于此节内描述。

(1) 腭帆提肌（lensor veli palati muscle）　位于鼻后孔外侧，呈长圆形，起自颞骨岩部下面，咽鼓管软骨附近的骨面，行向下前内，在咽腭肌两束之间止于腭腱膜的上面，并在正中与对侧同名肌融合。作用为上提软腭。

(2) 腭帆张肌（tensor veli palati muscle）　为三角形薄肌，位于腭帆提肌的外侧，起自翼内板基部及咽鼓管软骨附近的骨面，在翼内肌与翼内板之间下行，其纤维汇成一小腱，绕过翼内板的翼突钩，通过颊肌起点处的裂缝，几乎成直角转向中线，水平形，止于腭腱膜和腭骨水平部横嵴后下面。作用为牵引软腭向一侧。两侧同时收缩，则拉紧软腭和下降软腭。

(3) 悬雍垂肌（uvulae muscle）　起自腭骨鼻后棘及腭腱膜，下行止于悬雍垂的粘膜下，作用为牵拉悬雍垂向上和偏向本侧。

(4) 咽腭肌（palatophoryugeal muscle）　构成咽腭弓，表面覆以粘膜。起于甲状软骨后缘及咽侧壁、斜行向上内，止于硬腭后缘和腭腱膜。在软腭内被腭帆提肌被分为内、外两束，内侧束薄，行于软腭后缘，外侧束粗大，越过中线与对侧同名肌相交。作用为两侧同时收缩使两侧咽腭弓接近，并有下降软腭和上提咽、喉的作用。

(5) 舌腭肌（palatoglossus muscle）　形成舌腭弓，覆以粘膜。起于舌根侧，止于腭腱膜。作用为下降软腭，上提舌根和缩小咽门。

二、下颌骨的肌附丽

附着于下颌骨的肌肉主要为运动下颌骨的肌肉，包括升颌肌群和降颌肌群两大组。此外尚有一些表情肌附着。

1. 升颌肌群　为上提下颌骨的咀嚼肌，强而有力，较肥厚，位于下颌支的深面和浅面（图 4-3-2）。

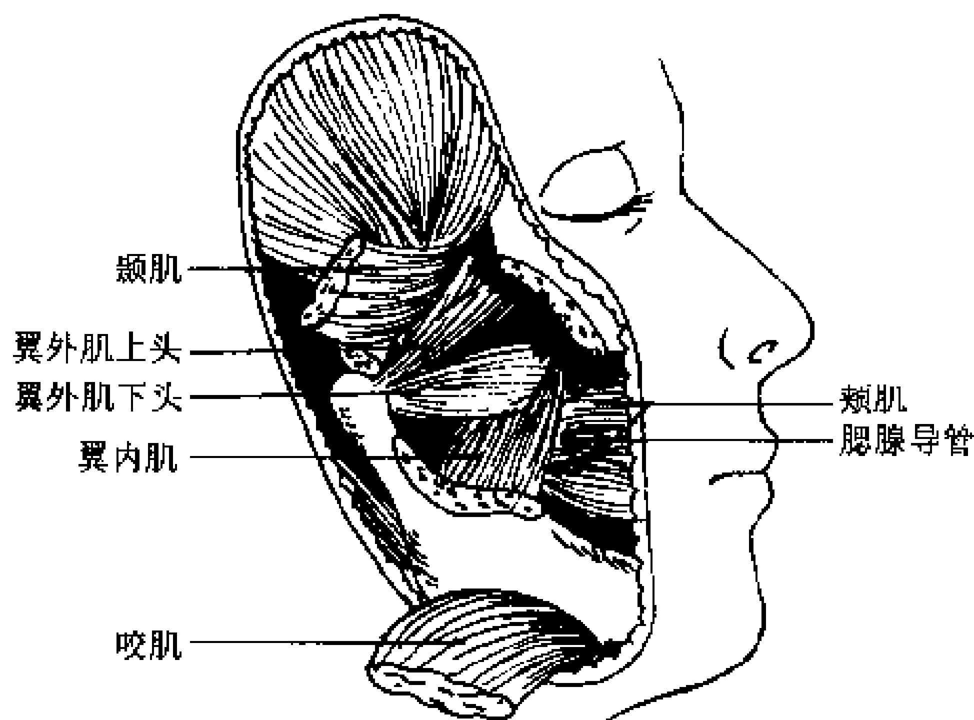


图 4-3-2　咀嚼肌

(1) 咬肌（masseter muscle）：为四边形的肥厚肌，可分为浅、中、深三层，浅层最大，起于上颌骨颧突，颧弓下缘前 2/3 行向下后，止于下颌角和下颌支外面的下部。中层起于颧弓前 2/3 的深面及后 1/3 的下缘，止于下颌支的中份。深层起于颧弓深面，止于下颌支的上部和喙突。作用为上提下颌骨，并使下颌微前伸并参与下颌侧方及后退运动。

(2) 颞肌（temporal muscle）：呈扇形、起于颞窝和颞深筋膜的深面，肌束下行，汇成扁腱，经颧弓深面止于喙突的内面、尖、前缘和后缘，以及下颌支前缘，直至第三磨牙后窝。颞肌为致密的颞筋膜覆盖。颞深筋膜坚韧，向上附着于颞上线，其下部分为浅层，下缘附着于颧弓上缘及外面，深层下缘附着于颧弓上缘及内面，两层筋膜之间有脂肪组织及神经、血管。作用为上提下颌，作闭口运动，也参与下颌的侧向运动。

(3) 翼内肌（medial pterygoid muscle）：呈四边形，肌体肥厚。位于下颌支内面，具有深、浅二头，深头较大，起于翼外板内面和腭骨椎突。浅头较小，起于腭骨椎突和上颌结节。其肌束行向下、后、外，止于下颌支内面的下后及下颌角内面。作用为上提下颌骨，一侧翼内肌收缩，使下颌骨向对侧移动，两侧交替活动，则产生侧向运动。

(4) 翼外肌（leteral pterygoil muscle）：位于颞下窝内，具有上、下二头。上头起于蝶骨大翼的颞下面及颞下嵴。下头较大，起于翼外板的外面，肌

束向后外行。上头止于颞下颌关节囊的前方和关节盘，下头止于髁状突前方的翼肌窝。由于翼外肌呈水平位，其作用为牵引髁状突和关节盘向前，使下颌前伸，并有开口作用。单侧翼外肌收缩，可使下颌偏向对侧。

2. 降颌肌群

（1）二腹肌（详见颈部肌肉）

（2）下颌舌骨肌（详见颈部肌肉）

（3）颏舌骨肌（geniohyoid muscle）：起于下颌骨的下颏棘，止于舌骨体，与对侧同名肌相接或融合，功能为协助降下颌。

3. 附着于下颌骨的表情肌

（1）三角肌（triangular muscle）：呈三角形，起于下颌骨体的外侧面，止于口角皮肤，部分纤维与口轮匝肌上部，笑肌和尖牙肌相连，有时与对侧者相交，构成颏横肌。三角肌后缘与颈阔肌上部续连，作用为降口角。

（2）下唇方肌（square muscle of lower lip）呈方形，位于颏孔与颏联合之间，起自下颌骨的外斜线，向上内行，与对侧同名肌汇合，止于下唇皮肤和粘膜。起点处与颈阔肌相连。作用为降下唇及降口角。

（3）颏肌（mental muscle）：位置较深，位于下唇方肌深面，呈圆锥形，起于下颌骨侧切牙根平面，下行止于颏部皮肤。作用为降口角与下唇，并使下唇靠近牙龈和前伸下唇。

第三节 上颌及下颌的血管

一、动 脉

（一）颌内动脉（internal maxillary artery）

为颈外动脉较大的终末支之一。在腮腺内平下颌骨髁状突颈部起于颈外动脉。前行经髁状突颈的深面进入颞下窝，继续前内行经翼外肌的浅面或深面进入翼腭窝。根据其行程及毗邻可分为三段。

1. 第一段　又称下颌段，横行于下颌骨髁状突颈的深面，做颞下颌关节成形术应注意保护。其分支有：

（1）下牙槽动脉：在下颌支深面下前行，经下颌孔入下颌管，在管内分支至下颌骨，下颌牙及牙龈。至颏孔处穿出分支称为颏动脉，供应颏部和下唇。下牙槽动脉在进入下颌孔前，发出下颌舌骨肌支与下颌舌骨神经伴行至下颌舌骨肌。

（2）脑膜中动脉：上行于翼外肌深面，经棘孔入颅中窝，供应硬脑膜。

2. 第二段　称为翼肌段，位于翼外肌浅面，发出分支，为颞肌、咬肌、翼内肌、翼外肌及颊肌血供。

3. 第三段　称为翼腭窝段，位于翼腭窝内，其分支有：

（1）上牙槽后动脉：在颌内动脉进入翼腭窝前发出，向前下行分为2～3支，部分分支入上牙槽孔，经上颌窦后壁的牙槽管，供应87654|45678的牙髓、牙槽骨、牙周膜及上颌窦粘膜血供。另一部分分支则经牙槽骨后面，供应颊侧牙槽骨及牙龈。

（2）眶下动脉：起于上牙槽后动脉起点附近，经眶下裂入眶，再经眶下沟、眶下管、眶下孔至面部上唇方肌的深面，在眶下管内发出上牙槽前动脉，经上颌窦前壁的牙槽管，供给321|123的血供。有研究表明，有时上牙槽前动脉缺失而全由上牙槽后动脉供给。

（3）腭降动脉：起于翼腭窝内，经翼腭管下行，分为腭大动脉和腭小动脉，腭大动脉出腭大孔、供应腭侧牙龈及硬腭。腭小动脉出腭小孔，供应软腭及腭扁桃体等区。

（4）蝶腭动脉：为颌内动脉的续段，经蝶腭孔至鼻腔，分为鼻后外侧支，供应鼻腔外侧壁和鼻窦。鼻中隔后支，供应鼻中隔。其中一分支沿鼻中隔下前行，穿切牙孔后行与腭大动脉分支吻合，供应硬腭前份。

颌内动脉是供应咀嚼肌，上颌骨，上颌牙，鼻腔，口腔及上颌窦的主干动脉，其位置较深，分支较多，吻合丰富。临床上上述区域手术或外伤均出血较多，可酌情结扎颌内动脉或颈外动脉，以减少出血。

（二）颌外动脉（external maxillary artery）

是颈外动脉的主要分支之一，于咬肌前下角处上前行达面部。经口角、鼻翼外侧至内眦，更名为内眦动脉，分支较多，为面部的主要供血动脉（详见颈部动脉）。

二、静 脉

（一）面前静脉（anterior facial vein）

于眼内角处起于内眦静脉，沿颌外动脉后方下行，绕下颌骨下缘达颌下三角，再经颌下腺、二腹肌后腹及茎突舌骨肌的浅面，在下颌角下方与面后静脉的前支合并成面总静脉。其属支与颌外动脉的分支相当，收纳各相应区域的血液，面前静脉借内眦静脉与眼上静脉交通，并通向海绵窦。由于面部静脉的静脉瓣少而关闭不全，且易受面部表情肌收缩的压力或外力挤压使血液逆流入颅，故临床称由两侧口角至鼻根连线形成的三角区为“危险三角区”，相当于双侧面前静脉所形成的三角区，该区的感染有可能通过静脉逆行入颅面引起海绵窦血栓性静脉炎。

（二）面后静脉（posterior facial vein）

由颞浅静脉和颌内静脉在腮腺内平髁状突颈平面合成，向下出腮腺下根，分为前后两支，前支和面前静脉合并成面总静脉，后支与耳后静脉合成颈外静脉。其属支除颞浅静脉、颌内静脉外尚有面横静脉及来自耳廓和腮腺的小支。面后静脉出腮腺下极后，有面神经下颌缘支越过，此为腮腺摘除面神经解剖术中，寻找面神经下颌缘支的标志之一。

（三）面总静脉（common facial vein）

面总静脉是颈内静脉较大的属支，由面前静脉和面后静脉的前支在下颌角下方合成，向后下越过舌下神经及颈内、外动脉的浅面，约平舌骨大角平面注入颈内静脉。

（四）翼静脉丛（pterygoid plexus）

位于颞下窝内，分布于翼内、外肌和颞肌之间，并围绕颌内动脉周围。其属支与颌内动脉的分支相当，有脑膜中静脉，上、下牙槽静脉。蝶腭静脉、腭降静脉及各咀嚼肌的静脉等。翼静脉丛与颅内、外静脉相通，其血流主要通过颌内静脉注入面后静脉，也可由面深静脉入面前静脉，还可经卵圆孔静脉网及破裂孔导血管入海绵窦，因此颞下窝区的感染也可经翼静脉丛入海绵窦引起海绵窦血栓性静脉炎。

第四节　上颌及下颌的淋巴引流

一、上颌的淋巴引流

颌面部淋巴组织较为丰富，上颌区主要有位于咬肌前缘、颌外动脉前后的颌上淋巴结，位于颊肌表面，腮腺导管下方约1cm处的颊淋巴结，位于眶下孔附近的眶下淋巴结，以及位于眼外眦下方的颧淋巴结等，其输出管主要汇入颌下淋巴结。上颌骨的淋巴网甚广，包括咽后、颌下及颈深淋巴结。因此上颌骨恶性肿瘤的淋巴转移灶较难清除，主要是咽后淋巴结转移难以判断和清除，因此，临床作上颌骨恶性肿瘤切除时，一般不作同期颈淋巴联合根治术。

二、下颌的淋巴引流

下颌的淋巴引流包括下颌骨、牙龈、口底及舌的淋巴组织，尤以舌的淋巴管极为丰富，主要起于粘膜下层和肌层内，舌的全部淋巴管汇入颈深上淋巴结的颈二腹肌淋巴结及颈肩胛舌骨肌淋巴结，其引流关系具有一定的规律性，即愈近舌尖的淋巴管，其注入颈深上淋巴结所在的部位愈低，愈近舌根部的淋巴管，其注入颈深上淋巴结所在的部位愈高。其淋巴引流可分为四组。

1. 舌尖淋巴管大部分至颏下淋巴结，另一部分淋巴管引流至颈肩胛舌骨肌淋巴结。

2. 舌前2/3边缘或外侧淋巴管，一部分至颌下淋巴结，另一部分引流至颈深上淋巴结。

3. 舌中央淋巴管引流舌中缝两旁的淋巴，经颏舌肌之间下行，汇入左右颈深上淋巴结。也有穿过下颌舌骨肌注入颌下淋巴结，靠近正中的淋巴管部分交叉至对侧。

4. 舌后1/3的淋巴管，引流至两侧颈深上淋巴结。

由于舌的淋巴管极为丰富，引流广泛，血运充足及舌的运动频繁，这些因素可促使舌癌的转移较早，这对临床舌瘤的治疗方案设计，以及颈淋巴清扫的范围，均有重要的临床重义。

下颌骨的淋巴引流主要至颌下和颈淋巴结，因此，舌癌、口底癌、牙龈癌及下颌骨癌的淋巴转移灶较上颌骨者易于清除，临床一般均采用原发灶与颈淋巴清扫的联合根治术。

第五节　上颌及下颌的神经支配

一、上颌的神经支配

主要由三叉神经的上颌神经支配。上颌神经为

感觉神经起于三叉神经半月节的前缘中部，向前循海绵窦外侧壁下部，经圆孔出颅达翼腭窝之上部，经眶下裂入眶，更名为眶下神经，向前经眶下沟、眶下管出眶下孔到达面部。根据其行程分为四段：

(一) 颅中窝段

位于颅中窝，其分支有脑膜中神经（middle meningeal nerve)，伴随脑膜中动脉前支布于颅中窝的硬脑膜。

(二) 翼腭窝段

位于翼腭窝内，其分支有：

1. 颧神经（zygomatic nerve）位于翼腭窝内，起自上颌神经，经眶下裂入眶，穿颧骨分布于颧颞部皮肤。

2. 蝶腭神经（sphenopalatine never）于翼腭窝内起自上颌神经，常为两条小神经，向下穿蝶腭神经节，其节后纤维组成以下分支。

(1) 鼻后支：经蝶腭孔入鼻腔，分支至鼻甲和鼻中隔的粘膜，其中一支称为鼻腭神经，沿鼻中隔粘膜深面下前行，经切牙管出切牙孔，分布于鼻中隔、321|123的腭侧粘骨膜及牙龈，且发出分支与上牙槽前神经交通，分布于上颌中切牙。

(2) 腭神经：分为前、中、后三支，均下行于翼腭管内。以腭前神经最为粗大，出腭大孔向前分布于876543|345678的腭侧粘骨膜及牙龈，并在3|3的腭侧粘骨膜内与鼻腭神经吻合。腭中、后神经下行出腭小孔，分布于软腭及腭扁桃体。

3. 上牙槽后神经（posterior superior alveolar nerve）于上颌神经进入眶下裂之前发出，伴随同名血管下行至上颌骨后面，分出上牙龈支至上颌磨牙颊侧粘膜及牙龈，然后进入上颌牙槽孔（上牙槽后神经孔），经上颌窦后壁之牙槽管下行，布于87|78及6|6的腭根，远中颊根及其牙周膜、牙槽骨和上颌窦粘膜，并在6|6的近颊根与上牙槽中神经吻合。

(三) 眶内段

位于眶下管内，称为眶下神经，其分支有：

1. 上牙槽中神经（middle superior alveolar nerve）在眶下管的后段起自眶下神经，经上颌窦外侧壁的牙槽管下行，于54|45及6|6的近中颊根及其牙周膜，牙槽骨，颊侧牙龈及上颌窦外侧壁粘膜，与上牙槽前、后神经吻合，组成上牙槽神经丛（即上牙槽神经外环）。约有60%的人上牙槽中神经缺如，其纤维并入上牙槽前神经或上牙槽后神经。

2. 上牙槽前神经（anterior superior alveolar nerve）在距眶下孔约6～10mm处的眶下管内发自眶下神经，经上颌窦前壁的牙槽管下行，布于321|123的牙髓、牙周膜、牙槽骨及唇侧牙龈。

(四) 面段

由眶下神经出眶下孔后分支至面部，其分支有：

1. 睑下支　出眶下孔上行，经眼轮匝肌深面浅出，分布于下睑皮肤。

2. 鼻外侧支　出眶下孔后，分布于鼻侧部的皮肤。

3. 鼻内侧支　出眶下孔向下内，分布于鼻前庭的皮肤。

4. 上唇支　出眶下孔下行于上唇方肌的深面，分布于上唇之皮肤及粘膜。

临床上行唇裂整复术，眶下神经末段撕脱术以及其他眶下区手术，均作眶下神经阻滞麻醉。

二、下颌的神经支配

下颌区由三叉神经的下颌神经支配。下颌神经为混合性神经，为三叉神经中最大的分支，由大小两根组成。大的感觉根发自三叉神经半月节前缘外侧部，小的运动根则行于半月节的下方，两根共穿卵圆孔出颅，进入颞下窝，两根合并，下行于腭帆张肌与翼外肌之间，前邻翼内肌后缘，后有脑膜中动脉。下颌神经先分出棘孔神经随脑膜中动脉入颅，布于硬脑膜及乳突小房粘膜。再分出翼内肌神经，经翼内肌深面，布于该肌。然后分为前后两股：

(一) 下颌神经前股

较细，经翼外肌深面走行，大部分为运动神经，分布于颞肌、咬肌和翼外肌，又称为咀嚼肌神经，前股中唯一的感觉神经为颊神经。

1. 颞深神经（deep temporal nerve）　前后各一，称为颞前神经和颞后神经，均经翼外肌上缘进入颞肌深面，布于该肌。前支常与颊神经共干，后支较小，常与咬肌神经共干。颞深神经常有第三支，即中间支，经翼外肌上缘，沿骨面上升，进入颞肌深部。

2. 咬肌神经（masseteric nerve）　常与颞深后

神经共干，二者分开后，咬肌神经向外，经翼外肌上缘，伴行咬肌动脉，在颞肌与颞下颌关节之间，越下颌切迹至咬肌深面布于该肌。

3. 翼外肌神经（lateral pterygoid nerve） 行于翼外肌深面，布于该肌。

临床上常经下颌切迹（乙状切迹）中点刺入麻醉咀嚼肌神经以减轻炎症所至的张口受限，以利早期拔除病牙，也可经此途经作翼外肌或颞下封闭，治疗颞颌关节功能紊乱综合征等。还可经乙状切迹阻滞麻醉三叉神经的上颌神经（圆孔）和下颌神经（卵圆孔）。

4. 颊神经（bacle nerve）又称颊长神经，行向前外，经翼外肌二头之间穿出，在喙突内侧沿下颌支前缘向下前行，在颞肌和咬肌前缘的覆盖下，穿过颊脂垫，布于$\overline{8\text{-}5|5\text{-}8}$的颊侧牙龈及颊粘膜和皮肤直达口角。

（二）下颌神经后股

较粗，主要分为三条神经、即耳颞神经、舌神经和下牙槽神经。前二者感觉神经，面下牙槽神经为混合性神经。

1. 耳颞神经（auricotemporal nerve）以二根包绕脑膜中动脉后合成一干，沿翼外肌深面向后，经下颌髁颈之内侧至其后方进入腮腺，在此分为上下二支。

(1) 上支：几成直角向上，经腮腺上缘穿出，越颧弓浅面进入颞区，其分支有关节支，布于颞下颌关节；耳前支及外耳道支分别布于耳廓前上部及外耳道；腮腺支布于腮腺；颞浅支越过颧弓浅面，经耳廓的前侧．于颞浅动、静脉之间上行，布于颞区皮肤。

(2) 下支：与面神经交通，来自耳神经的节后副交感纤维，伴随耳颞神经的腮腺支，布于腮腺，管理分泌。来自交感神经颈上节的节后纤维参入耳颞神经，一部分纤维至腮腺，另一部纤维分布于耳颞神经分布区皮肤的血管、汗腺和立毛肌。临床上作腮腺槽除面神经解剖术后常表现在进食后，于耳颞神经分布区出现皮肤潮红和出汗的耳颞神经综合征，多与耳颞神经损伤有关。真正原因尚无定论。

2. 舌神经（lingual nerve）经翼外肌深面至其下缘，于翼内肌与下颌支之间向下前行，经翼下颌韧带的下颌骨附着端与舌腭肌之间，弓形向前内，于最后磨牙的后内侧仅被粘膜覆盖，继续向前下经舌骨舌肌与下颌舌骨肌之间，居颌下腺及其导管之上，后行于导管外侧，并绕导管下方至其内侧，沿颏舌肌外侧与舌深动脉伴行至舌尖。主要分布于舌侧牙龈，舌前2/3与口底的粘膜以及舌下腺。舌神经经过翼外肌下缘时，收纳由面神经分出的鼓索，司舌前2/3的味觉。鼓索将副交感纤维导入舌神经下方的颌下神经节，其节后纤维布于颌下腺及舌下腺。

舌神经经过最后磨牙远中舌侧下方时，位置浅表，仅覆以粘膜，在该区手术时应注意此解剖关系，避免损伤。

3. 下牙槽神经（inferior alveolar nerve）为下颌神经分支中的最大者，与舌神经同经翼外肌深面，下行于翼内肌与下颌支之间的翼颌间隙，经下颌神经沟入下颌孔再入下颌管，沿途分支在下颌牙槽突基底部吻合成下牙槽神经丛，再分支至下牙的牙髓，牙周膜和牙槽骨，其分支出颏孔称为颏神经，布于$\overline{4\text{-}1|1\text{-}4}$的唇颊侧牙龈、下唇粘膜、下唇皮肤及颏前部皮肤，并在中线与对侧同名神经吻合。下牙槽神经在经过下颌第三磨牙根下方时，距根尖较近，在拔除下颌阻生或取断根时应避免损伤。

下牙槽神经在下颌神经沟处，舌神经适位于下牙槽神经的前内方约1cm处，因此，口内法阻滞麻醉下牙槽神经时，退针约1cm注射麻药即可麻醉舌神经。下牙槽神经在进入下颌孔前，分出下颌舌骨神经，向前下行于下颌舌骨沟内，分布于下颌舌骨肌及二腹肌前腹。

第六节　上、下颌解剖的临床意义

（一）上颌骨上连颅底，骨质较疏松，骨体内有宽大的上颌窦，邻近腔、窝、裂隙较多，并有多个骨突与面骨、颅骨相连，形成支架结构，对外力有一定弥散消失作用。但暴力过大时易引起上颌骨及邻骨骨折，并常伴发颅底骨折，甚至脑损伤。由于上颌骨无强大咀嚼肌附丽，因此上颌骨骨折的移位不受肌肉牵引的影响，面多受外力方向和重力影响向下后方移位。

（二）慢性上颌窦炎和根尖周炎是口腔颌面部感染性病灶常在的部位。当化脓性感染脓肿形成后

易穿破较薄的上颌骨壁而得到引流，且上颌骨血循环丰富，因此上颌骨骨髓炎较下颌骨骨髓炎为少，且死骨形成也较下颌骨为小。

（三）上颌窦恶性肿瘤是口腔颌面部常见肿瘤之一。当肿瘤浸润破坏上颌窦各壁向周围组织侵蚀发展时，可出现各部位相应的症状和体征，因此，根据临床表现结合上颌骨的解剖特点，可协助诊断肿瘤的部位和范围，以利于制订合理的治疗方案。

（四）上颌骨切除术是治疗上颌骨肿瘤的常用手术方法。根据上颌骨与邻骨的连接情况和切骨的范围，全上颌骨切除术通常应切断上颌骨与颧骨的连接、上颌骨与鼻、额骨的连接和上颌骨与蝶骨翼突的连接以及双侧上颌骨在腭部正中连接及腭骨水平板。保留眶底的上颌骨次全切除术，则应沿眶下缘切开上颌骨上份，其余部分同全上颌骨切除术。

（五）硬腭的骨膜与粘膜附着紧密，移动性很小，因此，硬腭因外伤或肿瘤切除后的硬腭粘骨膜缺损，即使范围较小，也不易直接拉拢缝合以关闭创口，多采用覆盖碘仿纱布的反包扎保护创口或止血。

（六）正常人的言语，吞咽和鼓气功能是依靠正常的腭咽闭合功能来完成。即通过腭部肌和咽部肌的协调运动，使软腭上提与咽后壁接触，咽侧壁内移缩小咽腔。腭裂患者的腭咽闭合功能受损，腭裂整复术的目的在于关闭腭部裂隙，并使软腭后退和缩小咽腔以改善腭咽闭合功能。手术的基本方法就是要形成能向中线和向后移动的非常松弛的两腭瓣。术中必须采取剪断腭腱膜，解剖腭大孔的血管神经束，凿断翼钩或板间切开（即凿断翼内板下分）以松解腭帆张肌的张力，以及咽腔解剖等方法。也有采用腭咽肌瓣或咽后壁瓣法，以缩小咽腔。以上方法均与腭咽部的解剖有密切关系。

（七）下颌骨是面骨中唯一能活动的骨，且为双侧联动。其运动是通过升颌、降颌肌肉的协调运动，髁状突在关节凹的运动来完成。下颌骨又是面部的突出部分，其薄弱部位易受外伤而致骨折。下颌骨有强大的咀嚼肌附丽。不同部位骨折的折片移位，均主要受咀嚼肌牵引力的失恒而造成错位，临床表现为咬合错乱，是诊断下颌骨骨折的主要依据之一。

（八）由于下颌骨有强大的咀嚼肌附丽，在肥厚的肌肉与致密的骨板之间，形成了多个颌周间隙，是牙源性感染引起严重并发症的重要解剖因素。

（九）下颌骨的血供主要由下牙槽动脉供给，此外尚有下颌骨附丽的肌肉如咬肌、翼外肌及舌骨上肌群等的血供来源，有实验研究表明下颌支各区域的血流有所不同，其血流量大小的顺序为髁状突区、后缘下份区、喙突区、后缘上份区、下颌角区、前缘区、中央区及下缘区等 8 个部分。前 4 个小区为高血流区，后 4 个小区为低血流区。这对正颌外科的手术设计和操作有重要临床指导意义。

（刘松筠）

第四章 腮腺咬肌区的应用解剖

第一节 腮腺咬肌区的境界、表面标志及层次

腮腺和咬肌所在位置称腮腺咬肌区（图 4-4-1）。此区前界为咬肌前缘；后界为颞乳突及胸锁乳突肌前缘；上界为颧弓、外耳道下方；下界为下颌骨下缘以下 1.5cm；内侧界为咽旁间腺；外侧界为皮下组织和皮肤。

从耳屏至眼眶外下缘的连线，为颧弓在颜面部

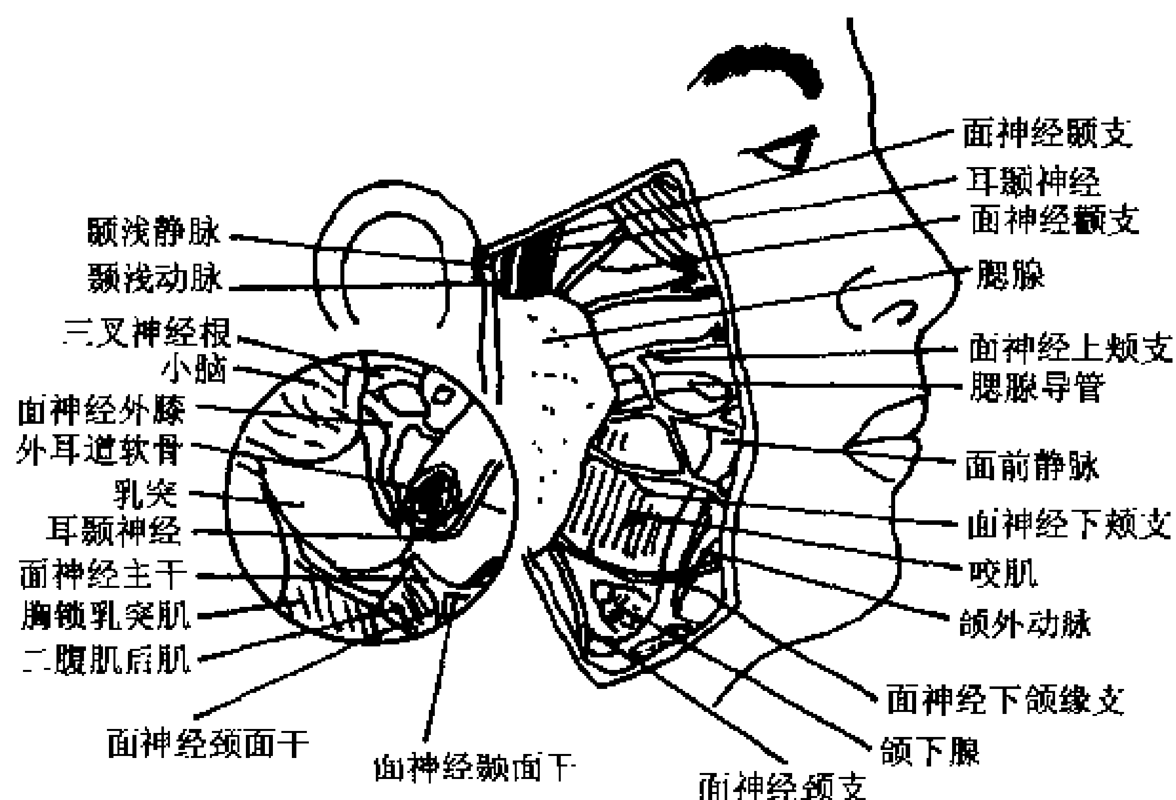


图 4-4-1 腮腺咬肌区

的表面标志。在颧弓与下颌切迹所围成的半月形的中点，为咬肌神经封闭及上、下颌神经阻滞麻醉刺入点的表面标志。从耳屏至咬肌前下角附丽于下颌骨下缘处的连线中点，为下颌孔的表面投影。因而可从下颌骨下缘经下颌支内侧，施行下牙槽神经阻滞麻醉的口外法注射。

此区包括腮腺、面神经、颈外动脉、面后静脉、腮腺淋巴结、咬肌及咬肌间隙等重要结构，颊间隙与之毗邻。层次由浅入深为：皮肤、皮下组织、腮腺咬肌筋膜及腮腺、咬肌。

第二节 腮腺的应用解剖

一、腮腺的位置、形态及毗邻

腮腺是人体最大的涎腺，属浆液腺。此腺位于外耳道前下方，下颌支与乳突之间，腮腺的形态不规则，略呈底向上，尖向下的扁锥体形。可分为上、浅、前内和后内 4 个面。

1. 上面 腮腺上面凹陷，与外耳道紧邻。前份形成一嵴，嵌于外耳道与颞下颌关节囊之间。耳颞神经和颞浅血管即从关节后方穿出腮腺。

2. 前内侧面 腮腺前内侧面包绕翼内肌，下颌支以及咬肌后缘，深面借茎突下颌韧带与颌下腺分隔。

3. 后内侧面 腮腺后内侧面有一排压迹，由外向内为：乳突前缘和胸锁乳突肌前缘。二腹肌后腹、茎突以及附于茎突的诸肌。面神经干即从乳突压迹和茎突压迹之间进入腮腺。

4. 浅面 腮腺浅面覆被皮肤、浅筋膜、颈阔肌和深筋膜，并有数个淋巴结嵌入浅面，浅面之外周不齐，后缘接近乳突和胸锁乳突肌，上方接触颧弓下缘之后份及外耳道下面。腮腺之下端嵌入下颌角与胸锁乳突肌之间的窄隙内，往往与一颈深淋巴结接触。

5. 前内侧面与后内侧面相交的内侧缘伸向咽

侧壁，与咽上缩肌紧邻。

二、腮腺的分叶

以下颌支和面神经为标志，腮腺分叶有两种不同的分法。以下颌支为标志，下颌支后缘为界的分法：下颌支和咬肌浅面的腮腺组织为前部；下颌支和翼内肌深面的腮腺组织为后部；下颌支后缘连结前部和后部的腮腺组织为峡部。有文献报道腮腺深浅两叶间并无此峡，在临床实践中此峡也无实际意义。

腮腺深浅叶的分界应以面神经干和其分支经过的平面来分，位于面神经及其分支浅面的腮腺组织为浅叶，深面的腮腺组织为深叶。浅叶的腺组织大，可为三角形、方形、椭圆形、半月形和不规则形。这种分法较有临床价值。

三、腮腺筋膜

颈深筋膜浅层在舌骨以上，分两层包绕颌下腺之后，在腮腺下极也分为两层包绕腮腺，形成腮腺筋膜。腮腺浅面的筋膜较深层更为致密，覆盖在腮腺和咬肌表面，亦称为腮腺咬肌筋膜，向上附于颧弓，前缘与颊咽筋膜融合，后方附着于乳突和外耳道。覆盖腮腺深面的筋膜较为薄弱，也覆盖翼内肌。茎突下颌韧带是该筋膜增厚形成的。腮腺筋膜不仅包绕在腮腺的表面，并且分成很多隔伸到腺质内，将腮腺实质分成很多小叶。腮腺的下部与颈深筋膜有密切的联系，所以在手术时不按筋膜的层次很难分离。腮腺筋膜上部与外耳道紧密相连，并发出索状纤维束，伸入外耳道前下壁软骨部的垂直裂隙（Santorin 裂隙）中，腮腺内的小动脉、静脉及神经也经该裂隙进入外耳道，外耳道下部的淋巴亦经此裂隙流入腮腺区的耳前淋巴结。由于上述解剖特点，因此，不论腮腺内或腮腺外的化脓性感染，均可沿腮腺鞘位于外耳道软骨前下壁的裂隙，向外耳道蔓延。

四、腮腺导管

腮腺导管（parotid duct）在腮腺内由小叶间导管汇合而成，在颧弓下一横指宽处从腺体前缘穿出，向前越过咬肌表面，在其前缘处急转向内，穿过颊脂体、颊咽筋膜和颊肌，开口于口腔前庭颊粘膜上的小乳头，后者正对上颌结节第二磨牙颈。腮腺导管的体表投影为：从鼻翼下缘垂直到上唇红唇缘连线的中点至耳垂下缘绘一线，此线中 1/3 段即此导管的体表投影。在活体，咬紧牙可于咬肌表面扪及，呈索状，挤压有酸胀感。在成人，腮腺导管之直径约 2.5mm 长约 5～7cm，色红白，易于辨认。有的人在腮腺浅部前缘与咬肌前缘之间，总导管上方，存在副腮腺。副腮腺形态变化大，多呈椭圆形，其导管直接汇入腮腺导管。腮腺导管口的直径比导管小，但探针，钝头注射针或尼龙管可以探入，探入时要注意腮腺导管在咬肌前缘作 90°的向外侧转，应随其自然弯曲插入。

五、腮腺区的淋巴引流

系面部较大的淋巴结群，一般约 20 个。根据与腮腺的关系又分为腮腺深、浅淋巴结。

1. 腮腺浅淋巴结　位于腮腺筋膜浅面或腮腺咬肌筋膜与腺体之间。有耳前淋巴结和耳下淋巴结两组。

（1）耳前淋巴结：约 4 个，位于耳屏前，咬肌筋膜浅面或筋膜与腺体间，顺颞浅动脉或面横动脉排列。

（2）耳下淋巴结：约 1～4 个，在腮腺下端胸锁乳突肌前缘面后静脉出腮腺处，也可沿腮腺后缘伸展到腮腺后方。此淋巴结被胸锁乳突肌前缘筋膜包绕，使之与颈浅淋巴结相隔。

腮腺浅淋巴结接纳额、颞、耳廓、外耳道、上下睑外侧及鼻根部的淋巴，有时上唇、颧部淋巴亦流至此。输出管流入腮腺深淋巴结和颈深上淋巴结。

2. 腮腺深淋巴结　约 5～10 个，位于腮腺内，聚集在面后静脉和面神经周围，有时深达腮腺与咽壁之间。接纳腮腺浅淋巴结，腮腺及附近皮肤、睑外侧部、结膜、外耳道、咽鼓管、鼓室粘膜、颊部、软腭及鼻腔后的淋巴。输出管流入颈深上淋巴结、颈浅淋巴结、锁骨上淋巴结和二腹肌淋巴结。

六、腮腺的血管和神经

腮腺由发自颈外动脉的颞浅动脉和颌内动脉的分支血管供应；静脉经面后静脉注入颈外静脉；感觉神经纤维来自耳大和耳颞神经；副交感神经节前纤维起于延髓的下涎核，经舌咽神经出颅，在耳前更换神经元之后，经耳颞神经分布于腮腺；交感神

经节后纤维来自颈外动脉丛。

第三节 面 神 经

一、面 神 经 干

面神经由大的运动根和小的感觉根组成，于脑桥下缘出脑，二根经过内耳道时合并，经颞骨岩部的面神经管，面神经主干自茎乳孔穿出，分出耳后支后，在茎突和乳突间时，距表面皮肤约2～4cm。向前进入外耳道骨部和二腹肌后腹的夹角内，处于腮腺深面，再往茎突根部浅面发出二腹肌支和茎突舌骨肌支，大约在颞颌关节以下2.5cm处，从腮腺后内侧上方穿进腮腺。在腮腺内经颈外动脉和面后静脉的浅面分为颞面干和颈面干。面神经主干长约2cm，并与耳后动脉关系密切，耳后动脉多位于面神经主干之浅面，且稍靠下方。耳后动脉与主干粗细相近，在解剖面神经主干时应仔细区别。面神经主干直径约2～2.5mm。

二、面神经的分支

面神经在腮腺内的分支有五种类型：二叉型、三叉型、四叉型、五叉型和干线型（即一主干分出5支）。中国人以二叉型为主，一般情况下，腮腺内颞面干分出颞支、颧支和上颊支；颈面干分出下颊支、下颌缘支和颈支。腮腺内二干及各分支间吻合形成的腮腺丛。由腮腺丛发出5组终支（大约6～15条神经）出腮腺辐射状到面部各表情肌（图4-4-2）。

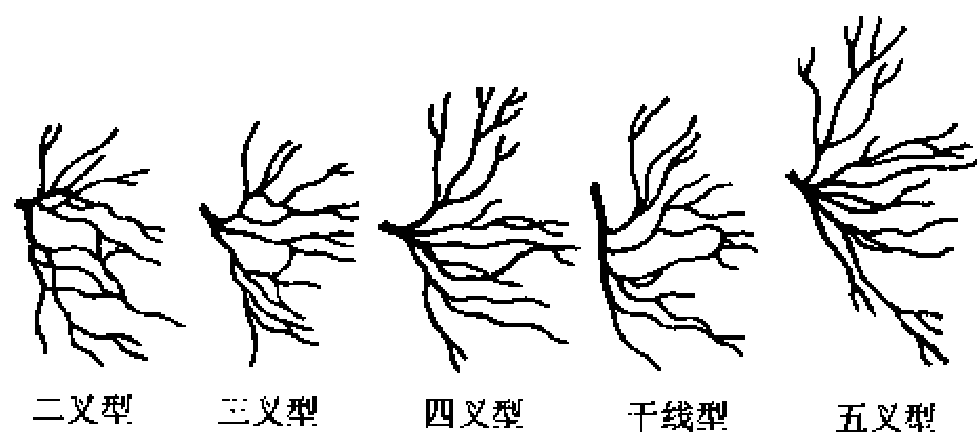


图4-4-2 面神经干的分叉类型

1. 颞支 距耳屏前1～1.5cm处从腮腺上缘出来，在紧贴骨面的皮下组织中越过颧弓后段浅面，向前上方分布于耳、额肌和眼轮匝肌上份。

2. 颧支 从腮腺上、前缘穿出。细的上部分支越过颧骨表面到上下眼轮匝肌；粗的下部分支在颧弓下大约1.3cm向前至颧肌和上唇方肌。

3. 颊支 从腮腺前缘穿出，紧贴咬肌筋膜向前。以导管为界，颊支分为上颊支和下颊支；上下颊支也可行于导管深或浅面，或与之并行。上下颊支间有吻合。颊支行至口角，分布于颧肌、笑肌、上唇方肌、尖牙肌、颊肌、鼻肌和口轮匝肌。

4. 面神经下颌缘支 面神经下颌缘支从腮腺前下缘穿出，位于颈阔肌和颈深筋膜浅层之间，沿下颌下缘以上12mm至下颌下缘以下4mm之间向前，分别越过面后静脉、下颌角咬肌浅面、面前静脉和面动脉浅面（下颌缘支偶可经过其深面），最后分布于三角肌、下唇方肌和颏肌。下颌缘支大多行于下颌骨下缘以上，大约有1/5行于下颌骨下缘以下的颌下三角区，但最低平面不会超过下颌骨下缘以下1.5cm。若下颌缘支行于下颌骨下缘以下时，它可经颌下淋巴结上缘或浅面或深面，甚至可穿过淋巴结。

5. 颈支 由腮腺下缘穿出，自颈阔肌深面行于下颌缘支后方，在下颌角和胸锁乳突肌间行向下前方到颌下三角，沿途分布于颈阔肌。颈支有分支与颈皮神经交通形成颈浅袢（图4-4-3）。

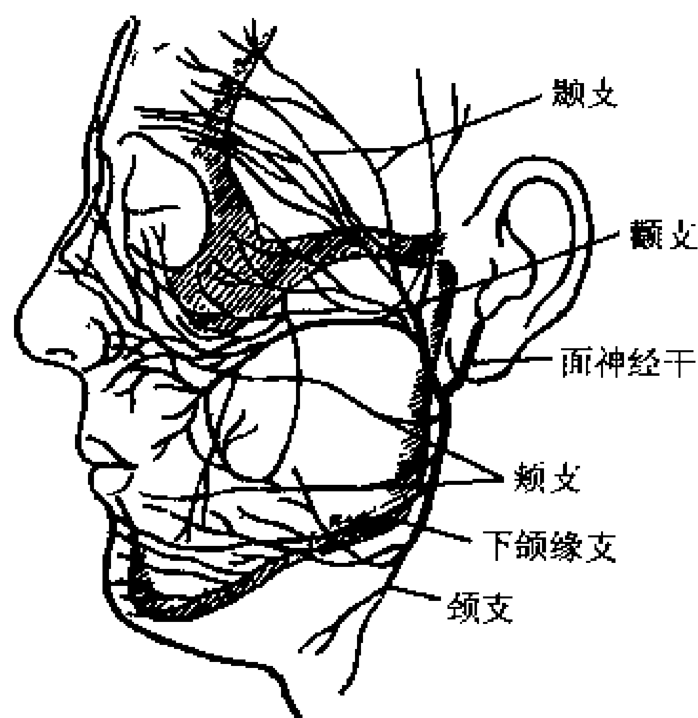


图4-4-3 面部的面神经干和分支

三、面神经与腮腺

面神经与腮腺的关系极为密切，出茎乳孔后初被腮腺覆盖，继而穿过腮腺，终从腺体边缘露出布于表情肌。临床在进行腮腺切除术时，根据肿瘤所在部位和移动性，一般采取两种不同的方法来解剖面神经，以切除腮腺。

此二法即：①先找从茎乳孔穿出的面神经主干，然后再循主干向远端分离其分支。②先找面神经的分支，再循此而至主干。

下述数种方法，可供解剖或手术时显露面神经主干或骨分支的参考（图 4-4-4）：

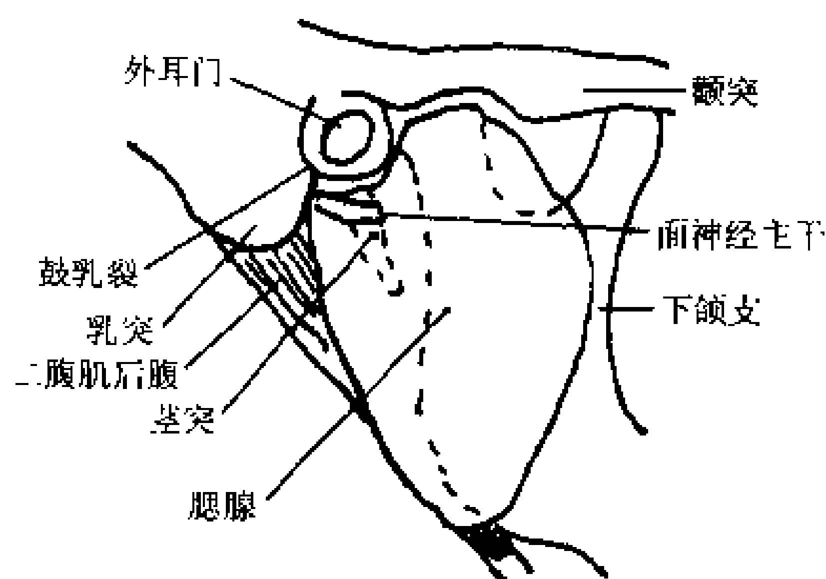


图 4-4-4 面神经主干进入腮腺前的位置关系（示意图）

（1）经二腹肌后腹及茎突寻找面神经主干：二腹肌后腹起于颞骨乳突内侧之乳突切迹，该切迹之前端正指向茎乳孔，而茎乳孔之前方为茎突。因此，乳突切迹、茎乳孔及茎突三者恰位于一条直线上。面神经出茎乳孔时，位于二腹肌后腹起点之前方，继面向前、外、下经二腹肌后腹的前上方，越过茎突根部的浅面进入腮腺。因此，二腹肌后腹及茎突可作为寻找面神经主干的标志。

（2）从外耳道解剖腮腺鞘以显露面神经主干：面神经从茎乳孔穿出后的位置，上为外耳道，下为二腹肌后腹；前为茎突；后为乳突之间的间隙内，在其越过茎突根部以前的一段长约 1～1.5cm，位于腮腺覆盖之下，并未进入腮腺。因此，可在此显露面神经主干。腮腺鞘上端紧密地附着于外耳道软骨部的下缘，显露面神经主干面又使其不受损伤的关键，在于紧密地循外耳道软骨弯曲的下缘分离，当腮腺鞘从外耳道分离后，即可见面神经主干显现于视野之中。

（3）经鼓乳裂寻找面神经主干：鼓乳裂位于外耳道的后下方，为颞骨鼓板与乳突连接处，该处位于皮下，循鼓乳裂向下、向内追寻即至茎乳孔而找到面神经主干。

（4）面神经下颌缘支的显露：面神经下颌缘支的行径已在面神经中加以描述。解剖时可先显露面前静脉或颌外动脉，在其浅面（平颌下缘处）找出面神经下颌缘支，再向后上寻找面神经主干，或于下颌角处先找出面神经下颌缘支，再向后上追踪主干；也可先循颈外静脉向上找出面后静脉，在其浅面（或深面）找出面神经下颌缘支，再向后上追寻面神经主干。

（5）面神经颊支、颧支及颞支的显露：面神经颊支位于腮腺导管上、下方，甚或有分支位于其浅面或深面，颊支及腮腺导管均位于咬肌筋膜的浅面，可于该筋膜的浅面以腮腺导管为标志寻找之。

面神经颧支、颞支及颧弓的关系是：颧支的主要分支在颧弓下方平行向前。颞支在颞浅动脉前方，越过颧弓后段的浅面行向前上。

第四节 腮腺与其他解剖结构的毗邻关系

腮腺咬肌区中，腮腺浅面并无重要结构，重要的神经、血管主要位于：①腮腺内；②从腮腺边缘呈辐射状走出；③腮腺深面。

一、腮腺内的主要血管神经

1. 颈外动脉　颈外动脉自甲状软骨上缘平面从颈总动脉分出，上行达下颌后窝，在下颌支中下 1/3 交界处进入腮腺（有时经过腮腺深面），分支到腮腺组织，此时位于面后静脉内侧。在腮腺内上行到下颌骨髁状突颈的后上方，分出两终支：颌内和颞浅动脉。

颞浅动脉垂直向上与耳颞神经和颞浅静脉伴行，未出腮腺前分出面横动脉，在颞下颌关节与外耳道间出腮腺上缘至皮下，继续上行。

面横动脉起始后，紧贴咬肌浅面向前穿腮腺实质浅面出来，行颧弓和导管间，面神经颧支、颊支深面或浅面与之平行向前，横过面部，沿途分支到腮腺及导管、咬肌及附近皮肤。

2. 面后静脉　在下颌骨髁状突后方，颞浅和颌内静脉汇合形成面后静脉，从腮腺的前内侧入腮腺。下行于颈外动脉浅面和面神经各支深面间，出腮腺下极后相当于下颌角处，分为前后两支：前支向下前与面前静脉汇成面总静脉；后支与耳后静脉汇成颈外静脉。少数情况面后静脉不分支，直接注入颈外静脉或面总静脉。面后静脉沿途接受面横静脉及来自耳廓和腮腺的小静脉支（图 4-4-5）。

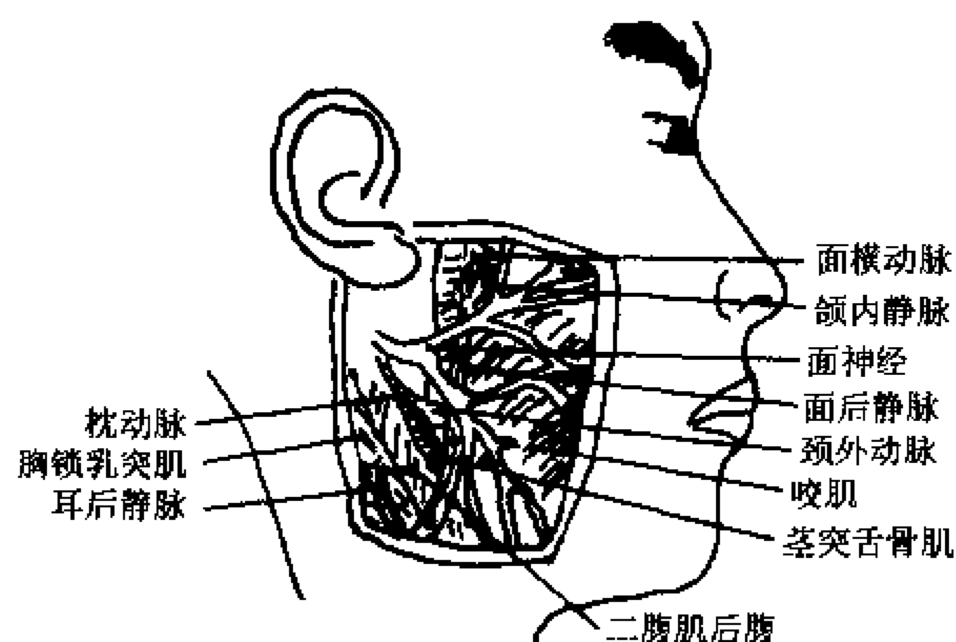


图 4-4-5　腮腺内主要血管、神经的排列

3. 面神经（详见上一节）。

二、腮腺边缘走出的结构

腮腺浅叶上缘穿出的神经血管，从后往前分别是颞浅静脉、耳颞神经（有时在颞浅静脉后）、颞浅动脉、面神经颞支及颧支、腮腺浅叶前缘穿出的神经血管，由上往下分别是：面横动脉及静脉、面神经颧支、面神经上颊支、腮腺导管、面神经下颊支及下颌缘支。腮腺浅叶下缘穿出的神经血管从前往后分别是：面神经下颌缘支（有时位置改变）、面神经颈支、面后静脉。

三、腮腺深叶深面的毗邻

腮腺深叶的深面与茎突诸肌及围以蜂窝组织的深部血管神经（颈内动、静脉和第Ⅸ、Ⅹ、Ⅺ、Ⅻ对脑神经）相毗邻。上述结构称为"腮腺床"。"腮腺床"内各重要血管神经可以下列骨性标志进行辨别和寻找：

1. 环椎横突约位于乳突尖端与下颌角连线的上、中1/3交界处。

2. 颈内动、静脉和第Ⅸ、Ⅹ、Ⅺ、Ⅻ对脑神经位于环椎横突的前方和茎突的深面。

3. 茎突将其浅面的颈外动脉和其深面的颈内动脉分开。

4. 第Ⅸ、Ⅹ、Ⅺ、Ⅻ对脑神经在环椎横突前方开始分开：舌咽神经在下颌角上方向前穿过颈内、外动脉之间；舌下神经在下颌角下方，向前越过颈内、外动脉的浅面，进入颌下三角；迷走神经下行于颈内动、静脉之间的后方；副神经则越过颈内静脉的浅面（有时在其深面）行向外下。了解"腮腺床"内各重要血管、神经的毗邻关系，对有关手术（如腮腺深叶手术及颈淋巴清扫术等）具有临床意义（图 4-4-6）。

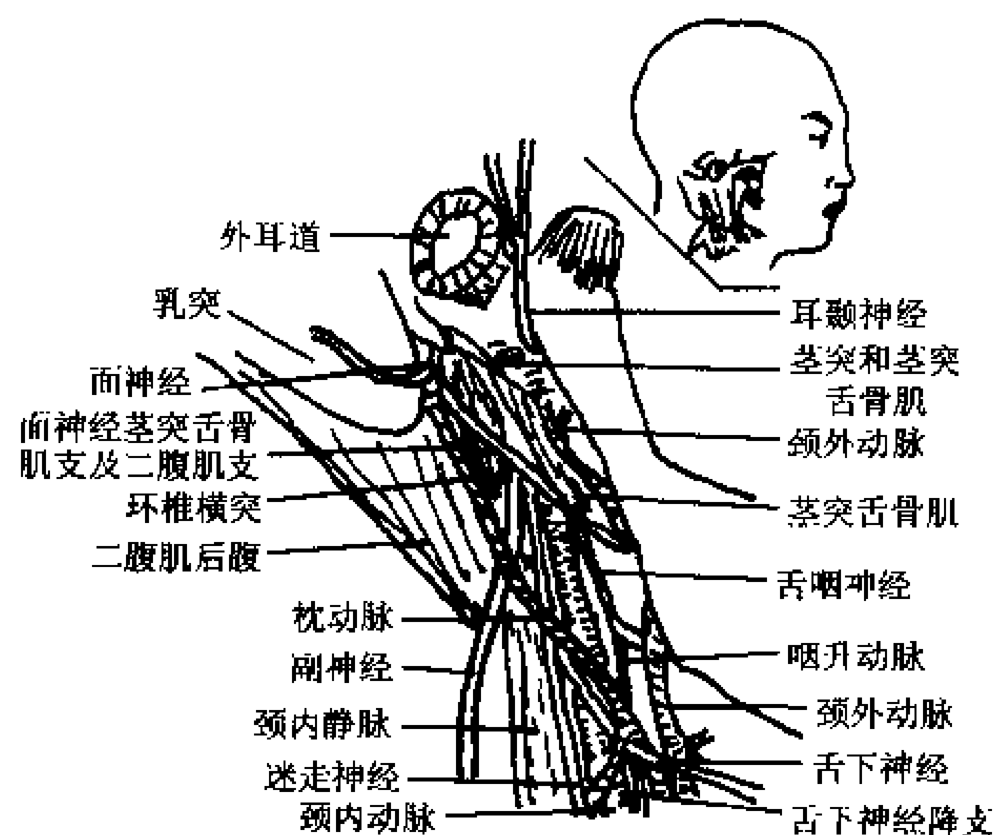


图 4-4-6　腮腺深叶深面的毗邻

四、咬　肌

位于腮腺咬肌筋膜的深面，在咬肌深面与下颌支之间为咬肌间隙。

第五节　腮腺咬肌区解剖与临床关系

（一）涉及面神经解剖的有关问题

腮腺组织与面神经及其四周组织颜色相近，为区别之，可从腮腺导管口注入1%亚甲蓝溶液2ml，使腮腺组织染成蓝色。这样腮腺组织易与四周组织区别。为便于寻找腮腺导管，可从腮腺导管口导入一根塑料管到导管中，有了比衬，就容易找到导管。

面神经颊支与腮腺导管关系恒定，总是行于导管附近，这有利于面神经的解剖。同时，颊支在腺体内分支多，吻合丰富，术中即使损伤个别小支，也不会影响表情。若面神经颊支受损伤，出现鼻唇沟变浅及唇功能障碍。下颌缘支分支少，吻合也少，同时细而行程长，术中易受损，出现口角歪斜。颞支位置最恒定，并较粗大，容易发现，不易损伤。若受损则出现闭眼障碍。颞支受损造成的同侧额部皱纹消失对美观影响不大，颈支受损仅影响

颈阔肌功能，妨碍微笑。因此，颞颈二支的临床意义不如颧支、下颌缘支及颊支大。

面神经上下位置恒定，标志也清楚，对先由主干的面神经解剖术是有利的，但面神经主干距皮肤深达 2～4cm，且手术野窄小，使手术相当困难。行主干解剖面神经一定要谨慎细致。

面神经及其分支从周围组织获得血供。为避免阻断面神经的血供，导致神经轴索退变，在解剖面神经术中，不宜过多挫伤面神经干周围及茎乳孔附近的软组织，也不宜钳夹和过多牵扯分支神经。

（二）特殊情况下的面神经处理问题

由于手术或外伤造成新鲜的面神经切断而神经又无缺损或缺损很小时，可即行切断面神经的端对端吻合术。若神经缺损段长，可用一段耳大神经或腓肠神经作移植术。因面神经干部分损伤无法吻合，或茎乳孔以上面神经损伤而远心端神经未变性，面肌及无萎缩，可采用副神经或舌下神经与面神经远心端交叉吻合。

当肿瘤累及面神经时，为防止肿瘤复发，在不得已的情况下也可以考虑切除面神经。

（三）腮腺咬肌区手术应注意的问题及并发症

通常把与腮腺相邻的茎突、起于茎突的肌肉、深面的颈内动脉静脉、舌咽神经、迷走神经、副神经和舌下神经称为“腮腺床”。当腮腺肿瘤深入到“腮腺床”附近并与之有粘连时，或颈淋巴组织整块切除涉及到此区域时，应特别谨慎，避免损伤“腮腺床”的重要血管、神经结构。

位于下颌支内侧，腮腺深部的大型腮腺肿瘤（如多形性腺瘤），常因上方有外耳道下壁及颞乳突，前外侧有下颌支，后内侧有颈椎，手术野无法暴露，无合适的入路。这种情况可在下颌角处将下颌骨锯断，以扩大手术野及出入路。切除肿瘤和腮腺组织后，复位切断的下颌骨断端，作坚固的骨间固定。

累及腮腺的病变也可累及副腮腺。因为副腮腺与腮腺的组织结构一致。所以手术治疗腮腺肿瘤时，为防止术后复发，副腮腺也应一并切除。

口腔颌面部恶性肿瘤，多沿淋巴结转移，很可能转移到腮腺淋巴结。所以在颈淋巴组织整块切除术中，常把聚集在面后静脉周围的腮腺下端内、外的腮腺淋巴结和腮腺下端切除。

化脓性腮腺炎时，由于腮腺组织与颞下颌关节及外耳道紧邻，因此不仅会导致张口受限，还会因脓液得不到引流而从外耳道下壁的骨和软骨交界的薄弱处穿破，脓液从外耳道流出。又由于腮腺咬肌筋膜十分致密，并深入腺体内，将腮腺分成若干小叶。因此在化脓性腮腺炎时张力不易缓解，致使疼痛加剧，并以小叶形成多数散在脓肿。这种脓肿扪不到波动感，也不容易穿破表面致密的腮腺咬肌筋膜而向毗邻的颊间隙、咽旁间隙和颈部扩散。鉴于以上情况，化脓性腮腺炎时，应即时切开引流，并将各小叶脓肿扩开，使之得以彻底引流。

在面侧部的手术中，应避免在腮腺浅部和颊部作垂直过深切口，以防损伤行于腮腺内、出腮腺浅部前缘的面神经分支和腮腺导管，造成面瘫、腮腺腺体瘘及导管瘘。

腮腺切除术后，常出现耳颞神经综合征（味觉出汗合征或 Frey 综合征），其症状表现为咀嚼、饮食或刺激唾液分泌时，耳前下区出汗，皮肤潮红，咀嚼进食后一段时间消失。一般认为由于术中切断了的副交感分泌神经纤维，与皮肤汗腺及表浅血管的交感神经纤维，发生错位再连接造成。使咀嚼需要分泌唾液时表现出出汗和皮肤潮红。

（四）其他

腮腺咬肌区病变压迫，刺激耳颞神经时，不仅出现病损区疼痛，还会顺耳颞神经放射到耳、颞下颌关节及颞部，出现疼痛。

腮腺咬肌区上界颧弓和下颌切迹间构成个半月形区，此区中点是作咬肌神经封闭、上下颌神经阻滞麻醉的刺入点标志。

颊间隙位于腮腺咬肌区前方，腮腺感染、咬肌间隙感染、下颌支骨髓炎均可向前扩散累及颊间隙。颊间隙感染多继发于牙源性感染。由于颊肌起自上下颌牙槽突和翼下颌缝。因此，上下颌磨牙根尖周感染的扩散，若是在颊肌附着的上颌牙槽突处以下或下颌牙槽突处以上穿破，所形成的脓肿都在颊肌与粘骨膜间的口内龈颊沟处。与之相反，形成的脓肿就在颊肌以外的面颊部。

（田卫东）

第五章　颞下颌关节

颞下颌关节（temporomandibular joint，TMJ）又称颞颌关节、下颌关节、颌关节和颅下颌关节等，该关节无论在解剖形态抑或在生理功能上均可称为全身最为复杂的关节之一。在解剖形态上，它是由盘颞关节和盘颌关节组成的复合关节，该关节与翼外肌上头关系密切，关节盘又有盘锤韧带附着；在生理功能上，通过转动和滑动，不仅参与人们赖以生存的咀嚼和吞咽活动，而且还参与言语和表情等功能。在咀嚼时，该关节需承受数十公斤的压力；而在言语和表情等活动中，又表现极为灵活。因此，颞下颌关节可视为稳定和灵活高度统一的关节。

第一节　颞下颌关节的构成

颞下颌关节上由颞骨关节窝及关节结节（二者合称颞骨关节面），下由下颌骨髁状突，以及居于二者间的关节盘，外包以关节囊和周围的韧带所构成（图 4-5-1）。Zarb（1979）认为，由于翼外肌与颞下颌关节的密切关系，该肌肉可视为颞下颌关节的一部分。

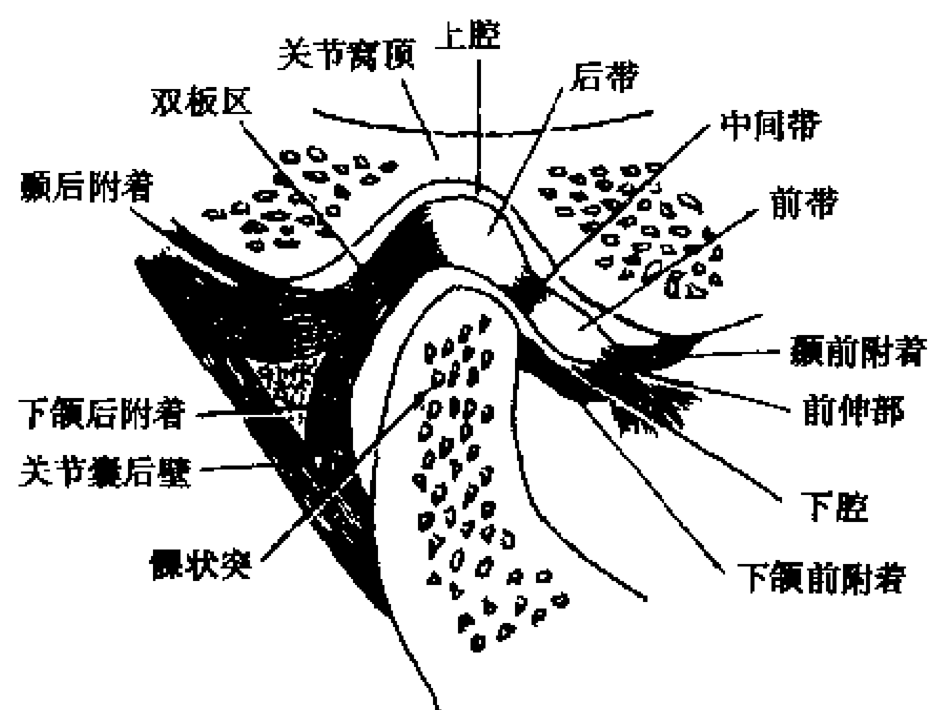


图 4-5-1　颞下颌关节的组成

一、颞下颌关节窝及关节结节

在提及关节窝之前，应将关节窝与下颌窝加以区别。在颞骨颧突根部的后方，颞骨鳞部、岩部及鼓部的下面，有一卵圆形的凹陷，此即下颌窝。下颌窝内有一横向裂隙，该裂隙由两段构成，外侧段为鳞鼓裂，内侧段为岩鳞裂。该裂将下颌窝分为前、后两部，前部深而较大，表面覆以纤维软骨，位于关节囊内，参与颞下颌关节的构成，故称为关节窝（articular fossa）；后部浅而较小，表面无软骨覆盖，位于关节囊外，容纳腮腺，位于颞下颌关节囊外，因此，关节窝实为下颌窝的前部。分清上述关系，有利于口腔临床理解在正中关系时髁状突位于关节窝的后位，下颌窝的中央。颞下颌关节窝位于颞骨鳞部下面（并非岩部的下面），大致呈三角形。当直立位时，关节窝的前缘低于后缘，外缘低于内缘。关节窝的前壁为颧弓根部关节结节的后斜面，后方止于鳞鼓裂和岩鳞裂。关节窝顶与颅中窝仅有薄层骨板相隔，中央最薄处仅厚 1.2mm，脑膜中动脉经棘孔入颅腔，向外前走行，分为前、后二支，根据皮昕等对颅骨脑膜中动脉沟的 X 线片和直接观察研究表明：脑膜中动脉前支经过关节结节的颅腔面者占 93%；脑膜中动脉后支经颞下颌关节窝的颅腔而者占 59%，颞下颌关节手术时，若不慎损伤脑膜中动脉或其分支，由于脑膜中动脉前、后支与同侧及对侧的脑膜前、后动脉均有吻合，故结扎同侧颌内动脉或颈外动脉均难以完全止血，唯一的方法是开颅止血。关节窝上下两层骨板之间或有少量骨松质，也有些人乳突蜂窝扩展至关节窝顶，致使颞下颌关节侧位相影像不清晰。由于颞下颌关节窝顶与颅中窝的解剖关系，因而关节的化脓性病变可破坏骨壁侵人颅内，引起脑膜炎或脑脓肿。关节窝后方经鳞鼓裂和岩鳞裂与中耳和外耳道相邻，因而中耳的炎症可直接扩散至颞下颌关节，如幼儿时期的化脓性中耳炎造成颞下颌关节强直。反之，该关节的炎症亦可波及中耳。

关节结节（articular tubercle）为颞骨颧突根部的前脚，侧面观略呈圆丘形，由一骨嵴将其分为前后二斜面。后斜面构成关节窝的前壁，向前下倾斜，其与殆平面的夹角称为结节后斜面斜度。该斜

度与髁状突的运动、㗖关系及牙尖斜度均有密切关系。关节窝前壁并非平面，故其前壁的斜度不可能一致。皮昕等对120侧颅骨的颞下颌关节窝，应用红蜡充填，取出并剖面测量，测得关节结节后斜面、外侧半中部的斜度平均为47.26°；正中部斜度为56.53°；结节后斜面内侧半中部的斜度为54.48°。经统计处理，外侧半中部的结节后斜面斜度与正中部斜度及内侧半正中部斜度有显著性差别，而后两者差别并不显著。因此认为关节结节后斜面斜度不应单纯以某一数据表示。结节后斜面斜度对髁状突运动的影响是结节后斜面斜度的综合作用。

关节窝及关节结节表面均覆以纤维软骨，正常呈略带红的灰白色，平滑而有光泽，该软骨在关节结节处增厚。该处组织切片分为四层：第一层近关节腔，纤维与关节面平行；第二层纤维与关节面垂直；第三层为软骨细胞层；第四层为一薄层钙化软骨。关节结节后斜面和嵴顶为关节的功能区，此区的改建活动大于关节窝。

二、髁 状 突

髁状突（condyle process）分为头颈两部。头略呈椭圆形，其前后径较短，约为8～10mm，内外径为15～30mm，侧面观时，髁状突上面有一横嵴将其分为前后二斜面。前斜面较小，与关节结节后斜面构成一对关节的功能区，许多关节疾病，常先破坏此处。从前面观察，髁状突上有内、外二斜面，其中外斜面较大，该斜面与侧方运动的工作侧有关，是承受压力的集中部位，其改建活动大于内斜面。内斜面与侧方运动的非工作侧有关。髁状突头的内外两侧各有一突起，分别称为内极和外极。内极较大，突向后内方。外极较小，突向前外侧。开口运动时，耳屏前触及者即为外极。徐樱华（1979）将两侧髁状突头长轴延线的方向分为三型：①斜型：长轴延线相交于枕骨大孔前缘，呈145°～160°夹角，此型最多（占78.3%）。②中间型：长轴延线相交大于160°夹角，此型较少（占13%）。③横型：长轴延线不相交，此型最少（占8.7%）。Oberg认为，有半数两侧髁状突长轴存在着不同程度的变异。髁状突颈部较细，其上有关节翼肌窝，为翼外肌下头附着处。某些人髁状突颈部前面有一中央骨嵴，其一侧或两侧凹陷，在X线片上可呈现密度降低区，此系正常影像。髁状突颈部系下颌骨骨折的好发部位，Lannetti（1980）认为该处骨折的重要意义在于避免颅中窝骨折。

成人髁状突表面覆以纤维软骨，此软骨在前斜面较厚，髁状突的生长与改建和该纤维软骨有密切关系。纤维软骨深面依次为骨皮质及骨松质，骨松质小梁自髁状突颈部呈放射状排列，初为斜行，近骨皮质处与之垂直，与所受压力相适应。

三、关 节 盘

关节盘（articular disk）介于关节窝、关节结节与髁状突之间，略呈椭圆形，内外径长于前后径。关节盘上面前凹后凸，与关节结节及关节窝的外形相吻合；下面凹，与髁状突的形态相适应。关节盘为一不能修复的特化的纤维性结缔组织，其上下均覆以滑膜，滑膜向关节腔突起呈皱襞或绒毛。关节盘由前向后分为五部（图4-5-2）：即前伸部、前带、中间带、后带和双板区。

图4-5-2 关节盘的结构

（一）前带及前伸部

前带（anterior band）较厚，约为2mm，主要由前后方向排列的胶原纤维和弹力纤维所构成。纤维间有毛细血管、小动脉和神经。前带前方为前伸部，由上、下二部构成。上部称为颞前附着，附丽于关节结节前斜面之前端；下部为下颌前附着，附丽于髁状突前斜面的前端，上下二附着还与翼外肌上头肌腱及关节囊相连。

（二）中间带

中间带（intermediate zone）为关节盘之最薄处，厚约1mm，位于关节结节后斜面与髁状突前斜面之间。主要为前后方向排列的胶原纤维和弹力

纤维，但无血管及神经成分。有软骨基质及成纵行排列的软骨细胞，但无软骨细胞囊，属软骨样细胞。Robinson认为在20岁后，这种纤维性结缔组织向纤维软骨的过渡形式明显增加。Carlsson在对人尸颞下颌关节盘的显微放射研究中指出：正常关节盘中心区无血管分布，有关节症状者，关节盘中心发生钙化，血管分布也增加。中间带为关节的负重区，亦是关节穿孔、破裂的好发部位。

（三）后带及双板区

后带（poster band）为关节盘最厚处，厚约3mm，介于关节窝顶与髁状突横嵴之间。后带的后缘正对髁状突横嵴的上方，如该对位关系改变，关节盘后带的后缘移至髁状突横嵴前方时，则在开口初髁状突横嵴与关节盘后缘发生撞击而出现开口初弹响。后带组织结构仍以胶原纤维及弹力纤维构成其主体，但纤维方向不定，无血管及神经成分。后带后方分为上下二板，即双板区（bilaminar region）。上板由胶原纤维及弹力纤维构成，附着于鳞鼓裂和岩鳞裂，称为颞后附着；下板全由胶原纤维构成，附着于髁状突后斜面的下端，称为下颌后附着。

上板弹力纤维当闭颌运动时，协助关节盘复位并维持关节盘的平衡。上、下两板间含有疏松结缔组织，其内含有丰富静脉丛和神经。该处的神经受刺激，可产生关节疼痛；也是关节盘穿孔、破裂的好发部位。

关节盘的附着共有10处：即①颞前附着；②下颌前附着；③颞后附着；④下颌后附着；⑤翼外肌上头肌腱附着；⑥锤骨颞下颌关节盘韧带附着；⑦颞下颌韧带内层纤维附着；⑧关节盘周缘的关节囊附着；⑨髁状突内极附着及⑩髁状突外极附着。后二者为关节盘的内外缘，有粗短的弹力纤维附着于髁状突的内外极，此种连结除保持关节盘和髁状突在下颌前伸后退运动中两者协调一致外，并有利于髁状突在关节盘下面进行灵活的转动，也便于在开口运动中关节盘向前移动的同时，由于关节盘双板区的上板弹力纤维的牵拉，使关节盘沿髁状突表面向后方转动。Toller指出，如果关节盘不能与髁状突协调地在关节上腔向前移动，则髁状突前移时，将接触关节盘前部的楔形部分，从而牵拉刺激关节囊的神经末梢产生牵拉痛。上述关节盘的多处附着，说明关节盘连接的复杂性，这在全身关节的结构中较为少见。

关节盘的功能主要有五：①使上下关节面吻合便于运动。关节盘将关节腔分为上下二腔，二腔能分别进行滑动和转动。Bell（1983）及张震康等证实，当侧方咀嚼，食块位于后牙殆面尚未被咬碎时，由于力矩作用，使工作侧颞下颌关节间隙上下距离增大，关节腔压力因而下降，此时翼外肌上头强烈收缩，将关节盘后带之最厚处牵引至关节间隙上下距离最大处，从而保持了关节盘和颞骨关节面、髁状突的接触，并保持了关节的稳定性。②改变颞下颌关节运动的轴向。Berry研究颅骨时指出：髁状突的横轴对颅骨的额平面呈15°～30°倾斜，关节结节对额平面亦呈现同样的倾斜度。当正常开口时，髁状突头向前直线运动，并以一定角度越过关节结节。倘若关节盘不存在，可以想象，髁状突在关节窝及关节结节直接接触下滑向前方，关节结节的斜面可使髁状突向外或侧向偏转。实际上关节盘介于髁状突与颞骨关节面间，故关节盘必然要承受侧方移位力，因而认为翼外肌上头收缩，可防止关节盘的侧方移位，以蝶骨大翼及翼外板为起点的翼外肌牵拉方向，远比往常认为的更为朝内，翼外肌确实具有限制和稳定关节盘的作用。但Bell（1983）及张震康等通过关节造影录像动态观察证实，大开颌运动时，翼外肌上头松弛；闭颌运动时，翼外肌上头反而收缩。他们认为关节盘双板区上板的弹力纤维与翼外肌上头是维持关节盘和髁状突在静止或运动状态下正常关系的一对平衡装置，当闭颌运动时，翼外肌上头的收缩可稳定关节盘，以免因髁状突后退及弹力纤维收缩而使关节盘后退过速伤及下颌后附着。③抑制下颌骨的生长。Mohl指出，将家兔的颞下颌关节盘整个或部分切除后，可发现髁状突变大，并超过原关节盘所占位置。人的颞下颌关节盘亦有类似的现象，因而认为关节盘对下颌骨有抑制作用。④营养、润滑和感觉功能。关节盘上下面的滑膜及双板区的血管，能产生滑液，提供关节盘及关节纤维软骨的营养。关节盘丰富的神经末梢，虽能调节有关肌肉的运动，但也是关节疼痛的部位。⑤吸收器作用。No-zornn（1980）通过扫描电子显微镜，对颞下颌关节盘进行三维观察后指出，恒河猴的关节盘与人的关节盘相似。在下颌运动中，关节盘随着髁状突前后运动，经受向前的最大拉力。咀嚼时，关节盘可

作吸收器，以对抗咀嚼时的垂直压力。关节盘最外层的致密纤维网，可使关节盘在任何拉力和压力下，维持其形态。关节盘上表面的胶原纤维呈不规则的波浪状，下表面则呈只向上同向起伏排列的波浪形，因而能吸收咀嚼压力。皮昕等（1985）对成人颞下颌关节盘进行扫描电镜观察，其结果与上述结果相似。鉴于关节盘的复杂功能，因而临床对施行关节盘摘除术应持审慎态度。

四、关节囊和关节腔

关节囊（articular capsule）呈袖套状（图 4-5-2）外为纤维层，内由滑膜层构成。正常滑膜光滑柔软，呈淡红色，透过表层的毛细血管清晰可见。滑膜富于伸展性，可随关节盘的运动改变。当关节盘向后移动时，关节盘后沟区滑膜皱褶加大、重叠；前移时，则皱褶消失。关节囊前内侧较薄，后部较厚，外侧最厚。关节囊上前方附着于关节结节前斜面的前端，上后方附着于鳞鼓裂及岩鳞裂，内外侧附着于关节窝的边缘。关节囊向下连结于关节盘的周缘，附着于髁状突颈部。关节盘将关节腔（articular cavity）分为上下二腔，二腔均为潜在性腔隙。上腔大而松弛，有利于关节盘及髁状突进行滑动，称为滑动关节或盘颞关节。下腔小而紧缩，髁状突可在下腔作转动运动，称为铰链关节或盘颌关节。关节囊后壁与鼓板之间，含有腮腺及结缔组织，故髁状突生理最后位时还可后退。

关节囊的滑膜层分泌滑液，能润滑和营养纤维软骨关节面和关节盘。

五、韧　带

韧带的主要功能为悬吊下颌，并限制下颌在正常范围内进行运动。颞下颌关节的韧带每侧各有 4 条（图 4-5-3）。

（一）颞下颌韧带

颞下颌韧带（temporomamdibular ligamemt）位于关节囊的外侧，故又称外侧韧带，实际上它是关节囊外侧的增厚部分。组成韧带的纤维外层斜行，斜向后下，附着于髁状突颈部的外侧和后缘；内层为水平向，与关节盘紧密相连。二者均起于颞骨颧突根部。

（二）蝶下颌韧带

蝶下颌韧带（sphenomamdibular ligamemt）位于关节囊的内侧，故又称内侧韧带。起于蝶骨角棘，止于下颌小舌。

（三）茎突下颌韧带

茎突下颌韧带（stylomamdibular ligamemt）位于关节囊的后方，故又称为后韧带，由颈深筋膜增厚形成，起于茎突，止于下颌角和下颌支的后缘。

关于上述三对韧带的作用，看法尚不一致。一般认为颞下颌韧带可防止髁状突向外侧脱位。微开口时能悬吊下颌，大开口时反而松弛，此时下颌主要由蝶下颌韧带所悬吊。下颌极度前伸时，茎突下颌韧带紧张，并固定下颌角，以防止下颌过度向前移位。Alan Walker 认为，颞下颌韧带的斜行纤维有防止髁状突向后下脱位的作用，并指出在下颌运动中，一侧颞下颌韧带的作用较另一侧蝶下颌韧带的作用更为有效。因此，两侧蝶下颌韧带均不发达。此外，颞下颌韧带对下颌侧移（即 Bennett 运动）及下颌韧带位的形成均有一定作用。当下颌作侧方运动时，工作侧髁状突并非原位旋转，由于颞下颌韧带限制其过度向后运动，因而工作侧髁状突才代偿地朝着下颌所趋的方向移动。正常髁状突在

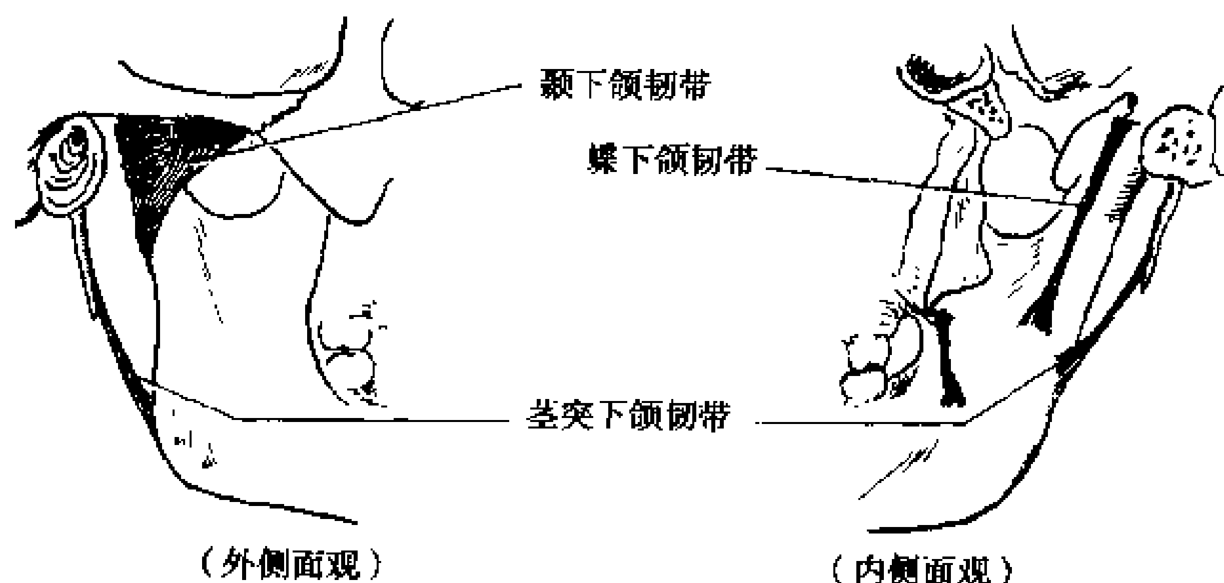


图 4-5-3　颞下颌关节的韧带

关节窝内从正中𬌗位还可后退少许，此时由于颞下颌韧带的紧张限制其后退。髁状突的这一位置，因受韧带限制，属物理性定位，较为精确且可重复，Ramfjord称之为韧带位。

(四) 盘锤韧带

盘锤韧带（disco-malleolar ligament）又称锤骨颞下颌关节盘韧带或下颌锤韧带。该韧带起自锤骨颈及锤骨前突，穿过鳞鼓裂，止于关节囊的后内上份、关节盘后内缘及蝶下颌韧带为Pinto的描述。牵拉此韧带，可使听小骨和鼓膜运动。由于颞下颌关节与中耳间的韧带连续，可以解释颞下颌关节紊乱综合征出现中耳不适。

皮昕(1983)通过尸体解剖，也观察到我国人有盘锤韧带的存在，该韧带发自锤骨颈及其前突，向前穿经骨管，经鳞鼓裂出颅分为二股，一股呈放射状附着于颞下颌关节囊和关节盘的后内侧，即盘锤韧带。另一股止于茎突或与茎突下颌韧带相连。盘锤韧带呈扁带状，牵拉该韧带能使听骨链及鼓膜移位。听骨链系由锤骨、砧骨及镫骨依次连接而成。其中，锤骨柄附着于鼓膜，镫骨底与前庭窗连接，砧骨介于锤骨与镫骨之间，三块听小骨之间均有关节，联成一串，称为听骨链。听骨链不仅能传导声波，而且由于本身构成了交角杠杆，其特点是转轴位于听骨链的重心上。因此，当关节盘移位时，可通过盘锤韧带牵引锤骨前突，以致改变听骨链杠杆的转轴方向和交角杠杆的夹角，并使鼓膜正常的紧张度改变，从而影响声音传导，导致听力减退甚至消失及其他中耳不适症状。孟扬(1990)证实：盘锤韧带由胶原纤维和弹力纤维构成，韧带与骨组织间有一定间隙，活体观察开口位时鼓膜光锥面积变小，闭口位光锥面积变大，提示关节盘锤骨韧带周围间隙的存在是颞下颌关节后区与中耳相通的潜在途径。

第二节 血液供应

颞下颌关节的血液除主要来自颞浅动脉及上颌动脉的关节支外，凡邻近关节约2cm范围内的知名动脉，均有分支布于关节，它们是颞浅动脉及其分支颞中动脉和面横动脉、上颌动脉及其分支颞深后动脉和鼓室前动脉等。分布于关节的诸动脉分支并不均衡，关节囊纤维层血管稀疏而滑膜层血管丰富；关节盘中央区无血管而周围血管密集；关节窝，关节结节及髁状突的软骨面无血管，而髓腔内血管丰富，动脉主支细直，静脉粗大，窦腔密集呈网状。

第三节 神经分布

主要有三条神经分布于颞下颌关节，即耳颞神经、颞深神经和咬肌神经。Thilander证实耳颞神经的分支布于关节囊的后内侧壁和外侧壁的大部分；颞深后神经布于关节囊前壁的一部分及外侧壁的一小部分；咬肌神经布于关节囊的前壁其余部分及内侧壁的一小部分。关节盘的周缘有神经末梢，而中心区缺如。Storey指出：颞下颌关节可视为一个感受器，该感受器的结构与功能特性，对体位与运动调节以及对该关节及其韧带的保护起作用。关节内感受器可限制过大张口（如打哈欠等），以防止髁状突脱位。颞下颌关节感受器的反射作用见表。

表 4-5-1 颞下颌关节感受器及其可能发生的反射作用

解剖名称	功能名称	反射作用
Ruffini 末梢	静力机械感受器	体位
Vater Pacini 体	动力机械感受器	运动加速器
Golgi 腱器官	静力机械感受器	保护（韧带）
游离末梢	疼痛感受器	保护（关节）

Clark和Wyke，Harris和Griffin也指出，颞下颌关节具有四型感受器：第Ⅰ型为数众多，布于关节囊，呈圆形小球体，具有低阈值慢适应性，即使下颌处于休息位，亦能感受刺激，因面是下颌位置感觉刺激的主要来源；第Ⅱ型为有包囊的圆锥形终末器，分布与第Ⅰ型感受器相似，但为数较少，具有低阈值快适应性，在关节运动后能产生具有即刻的短刺激；第Ⅲ型位于外侧韧带中，具有高阈值，仅在外侧韧带过度紧张时起反应；第Ⅳ型为疼痛感受器，由游离神经末梢和无髓神经丛组成。

第四节 𬌗型与颞下颌关节

关于𬌗型与颞下颌关节的解剖关系，特别是前牙覆𬌗与颞下颌关节窝的解剖形态有无直接关系，目前仍存在着两种截然不同的看法。陈安玉认为关

节与𬌗型有直接关系。关节窝浅者，其前牙多为切𬌗或浅覆𬌗；关节结节斜度大者，关节窝深，其前牙多为深覆𬌗；有正常𬌗型的人，其关节结节斜度和关节窝深度多为中等。徐樱华认为，正常𬌗者的关节窝深度及前壁斜度均较小。深覆𬌗及前牙反𬌗者，其关节窝深度及前壁斜度均较正常𬌗者为大。但王惠芸（1984）认为，正常𬌗与大超𬌗之间、正常𬌗与深覆𬌗之间、正常𬌗与反𬌗之间，关节窝的深度、宽度及关节结节斜度均无显著差，表明关节窝的深度、宽度及关节结节斜度与前牙的覆𬌗、超𬌗均无直接关系。Posselt 也认为：𬌗的任何一方面覆𬌗或超𬌗，并不决定关节的形态。上述两种结论，均以自己的研究为依据，因此，𬌗型与颞下颌关节的解剖关系尚待进一步探讨。

关于后牙与颞下颌关节的解剖关系，Niles（1977）提出了第4磨牙概念。他认为髁状突与关节窝的关系，与下颌磨牙的颊尖与相应上颌磨牙中央窝的关系极为相似（图4-5-4）。因此，颞下颌关节可视为第4磨牙。鉴于颞下颌关节与𬌗（特别是与磨牙）的密切关系，在下颌骨骨折的整复及颌骨正畸手术中，应充分注意上下颌骨关系，以免引起颞下颌关节病。此外，也有人提出𬌗的髁状突决定因素，即𬌗面形态应由髁状突的运动来决定。但亦有人反对这种提法，认为自然牙列不存在此种关系。

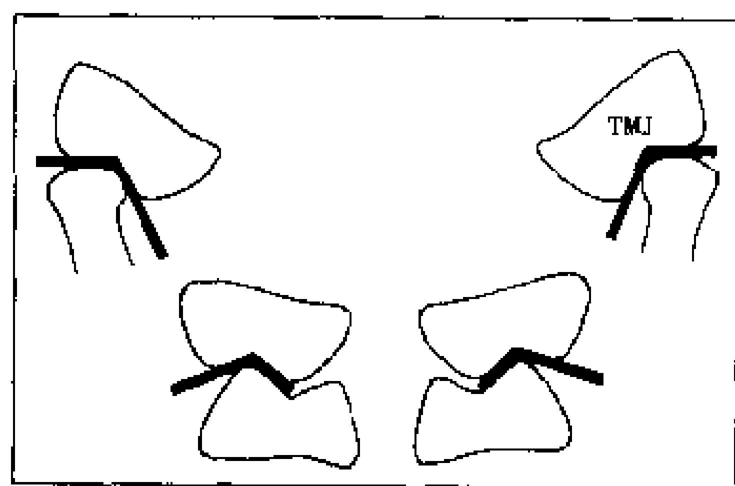


图4-5-4 颞下颌关节与磨牙𬌗面的形态关系

第五节 翼外肌上头与颞下颌关节

翼外肌与颞下颌关节的密切关系可追溯至胚胎发育期，即髁软骨、颞下颌关节盘、翼外肌腱和关节囊均由髁状骨胚基向背侧发展形成。目前对翼外肌与颞下颌关节的关系的争论，主要集中在翼外肌上头的附着和功能两点上：国外资料对翼外肌上头在颞下颌关节附着的描述大致有四：①翼外肌上头附着于关节盘、髁状突及关节囊；②翼外肌上头附着于髁状突；③翼外肌上头附着于关节盘；④翼外肌上头附着于关节盘和髁状突。国内资料翼外肌上头主要附着于髁状突，其次为关节盘。在翼外肌上头的功能方面，70年代以前，认为翼外肌上、下头为开口肌；但 McNamara（1973）通过肌电仪研究猴翼外肌的功能时，发现翼外肌上头在闭口时收缩，其下头在开口时收缩，此后又有不少中外学者同意此观点，但甘业华等（1996）通过猴翼外肌直观下肌电研究，及胡向红等（1996）采用 MRI 对翼外肌功能的定量分析研究，又证实翼外肌上、下头均为开口肌。结果不一究竟是研究方法不同，还是种族或个体差异，有待进一步探讨；临床医生在诊治与翼外肌上头有关的颞下颌关节疾病时，应考虑上述解剖关系。

第六节 颞下颌关节的毗邻及其临床意义

颞下颌关节上邻颅中窝、脑膜中动脉前、后支和大脑颞叶，颏部及下颌受到向上或向后上的暴力冲击，髁状突可向上使关节窝顶骨折而突入颅中窝、颞下颌关节强直手术截骨平面过高、或凿骨时骨凿朝向颅底，或以暴力冲击，均可使关节窝顶骨折和损伤脑膜中动脉致颅内出血。颞下颌关节外为皮肤和筋膜；前有翼外肌附着；后邻腮腺、颞浅血管和耳颞神经；内邻蝶骨角棘、蝶下颌韧带、腭帆张肌、耳颞神经、鼓索、棘孔和穿行其内的脑膜中动脉，关节盘摘除术时，若不慎撕裂穿破关节囊内壁，可损伤脑膜中动脉。在髁状突颈部深面，有颌内动、静脉横行，在下颌支上部深面，有下牙槽动、静脉及翼丛，颞下颌关节强直手术截骨时，若凿骨太深或不注意保护，就有可能损伤颌内血管和下牙槽血管。

第七节 颞下颌关节的运动与下颌运动

下颌骨一方面构成下颌的主体，另一方面以其髁状突参与颞下颌关节的组成。因此，下颌运动必然引起颞下颌关节的运动，没有颞下颌关节的运

动，下颌运动也无法进行。但是，上述运动必须有神经肌肉的控制，同时受殆的调节。

下颌运动极为复杂，通常将该运动归纳为开闭口运动，前后运动及侧方运动三种基本形式。此三种运动又是通过颞下颌关节的转动和滑动来完成的，现将下颌三种基本运动时颞下颌关节的运动分述如下：

（一）开闭口运动时的颞下颌关节运动

开闭口运动（图 4-5-5）是下颌两侧的对称性运动，根据皮昕等应用 X 线电视透视和录相对 76 名青年学生开口度研究的结果表明，小开口（男性平均为 19mm，女性平均为 17mm）时，髁状突在正中关系位仅有转动，运动的轴心在髁状突，活动发生在关节下腔，关节盘基本不动。大开口（男性平均 34mm，女性平均 32mm）时，颞下颌关节的上下腔均产生运动。在关节上腔，髁状突及关节盘协调地沿关节结节后斜面向前下方滑动，滑动的轴心在下颌孔附近；在关节下腔，髁状突进行转动，其轴心为髁状突的横轴。当最大开口（男性平均约 48mm，女性平均 45mm）时，颞下颌关节的运动形式有二，即大多数人，髁状突在关节结节下方或前下方进行转动而不再向前滑动，少数人的髁状突既呈现自身转动，同时又顶着关节盘沿关节结节前斜面进行滑动。在关节上腔，以关节结节为关节头，其位置固定，关节盘上面为关节窝，沿关节结节进行转动；在关节下腔，髁状突在关节盘下面

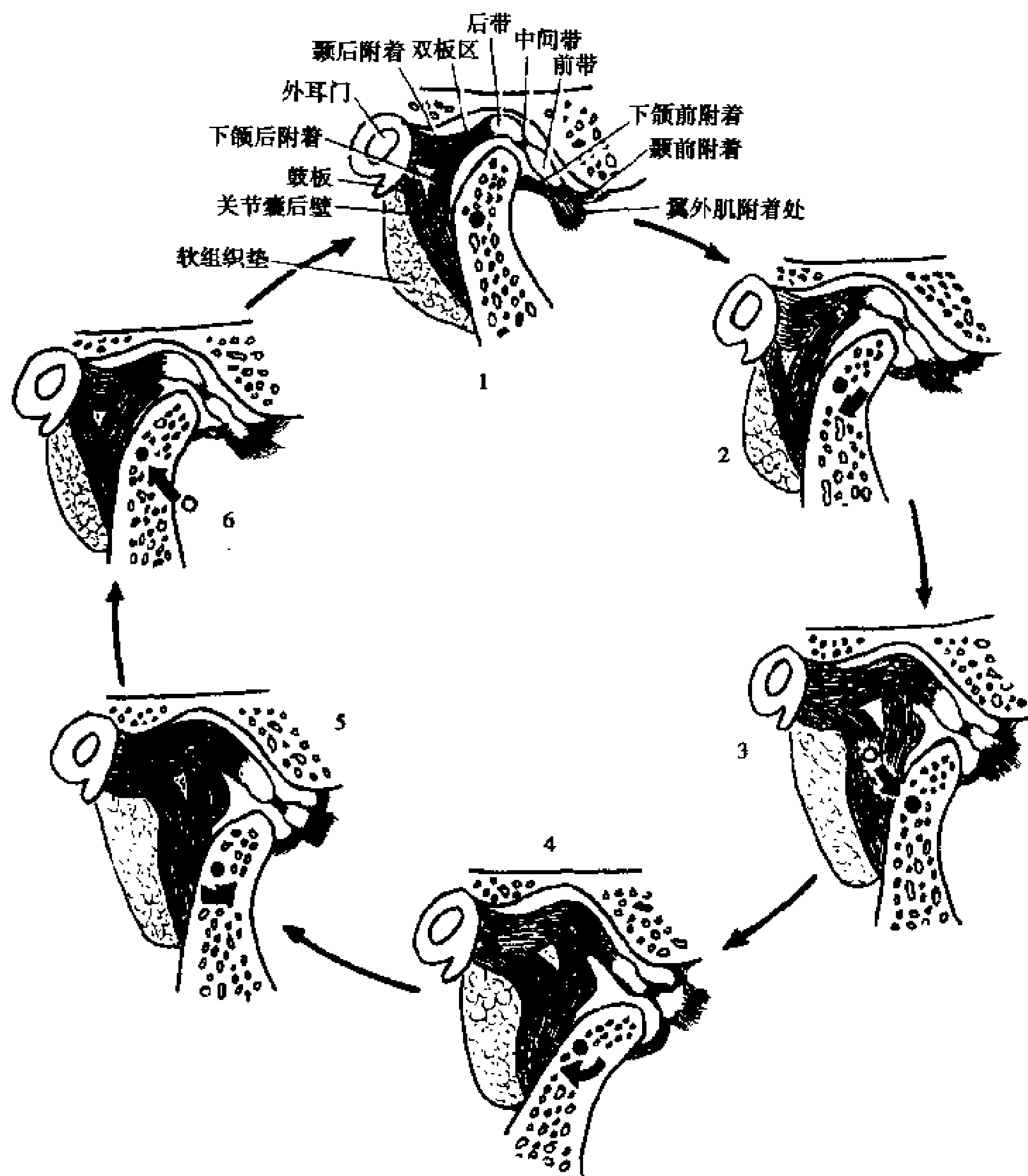


图 4-5-5 开闭颌时颞下颌关节的运动（下颌髁状突、关节盘与颞骨关节面的关系）
1~4 开口 4~1 闭口

进行转动，亦即双铰链运动。

闭口时颞下颌关节的运动是与开口运动相反方向进行运动。

（二）前后运动时的颞下颌关节运动

前后运动亦为下颌两侧对称性运动，髁状突及关节盘沿关节结节后斜面向前下方滑行。因此，前伸运动主要是关节上腔的滑行运动，但亦配合有关节下腔髁状突的转动；后退运动大致循前伸运动轨迹作相反方向运动，髁状突偕同关节盘，沿关节结节后斜面向后上滑行，回归至关节窝。

（三）侧方运动时的颞下颌关节运动

侧方运动为两侧不对称性运动，即非工作侧髁状突滑行，工作侧髁状突在一定范围内转动。每侧的侧方运动均有两种位置，即从正中𬌗位至侧方𬌗位和从侧方𬌗位回到正中𬌗位。现以右侧侧方运动为例加以说明：侧方运动左侧（非工作侧）髁状突及关节盘沿该侧关节结节的后斜面向前下内滑行，同时右侧（工作侧）髁状突在一定范围内转动，即以正中关系位时髁状突的中心为顶点，60°为夹角，3mm 为半径所描绘的漏斗状空间（图 4-5-6），使右侧上下颌磨牙的同名牙尖接触，形成侧方𬌗。从侧方𬌗位回正中𬌗位时颞下颌关节的运动与上述运动相反。

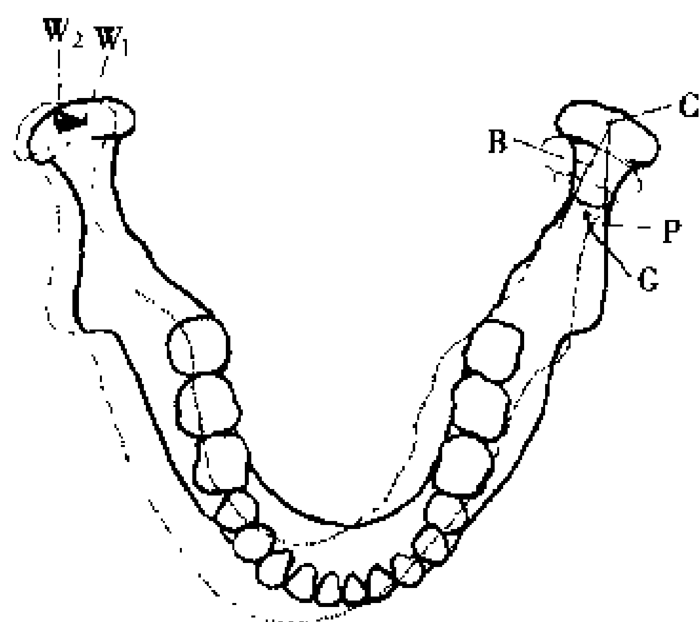


图 4-5-6 下颌向右侧方运动时髁状突水平面和矢状面上的投影

左平衡侧，髁状突可由 C 运动到 B，CB 与矢状面的交角 G 称 Bennell 角，髁状突向前运动为（C-P）；右侧工作侧髁状突可由以 W 为顶点直向外的最大限度约 3mm，60°圆锥体范围内作任何方向的运动

综上所述，颞下颌关节的转动和滑动可归纳为如下二类：

1. 单纯转动　小开口和最大开口时，两侧髁状突沿冠状轴单纯转动。

2. 同时转动和滑动　①大开口时，两侧盘颞关节为滑动，盘颌关节为转动；②侧方运动时，工作侧髁状突在一定范围内沿垂直轴转动，非工作侧髁状突及关节盘沿该侧关节结节的后斜面向前下内滑动；③当后牙咬碎大块硬食物的过程中，工作侧髁状突为自上向下滑动，非工作侧髁状突沿矢状轴转动。

第八节　颞下颌关节的解剖生理特点

1. 颞下颌关节的上、下关节面均覆以纤维软骨而不是透明软骨。纤维软骨具有耐压、耐磨和耐挤搓的作用。

2. 关节的运动不完全取决于关节的形态，有关肌肉的收缩起着重要作用。

3. 颞下颌关节与𬌗关系密切，可视为第 4 磨牙。因此，𬌗在颞下颌关节功能紊乱的致病因素中起重要作用。

4. 左右颞下颌关节为一联合或联动关节，两侧功能必须高度统一协调。因此，当一侧关节发生病变时，常可波及对侧。

5. 颞下颌关节在功能上为一既具有转动又具有滑动的关节；在结构上是由盘-颞关节和盘-颌关节组成的复合关节。

6. 颞下颌关节也是一多运动轴心关节。小开口、最大开口时以髁状突为轴心，大开口时则分别以下颌小舌及髁状突为轴心。侧方运动时，工作侧髁状突在一定范围内转动，非工作侧向前下内滑行。上述轴心是随着下颌运动在瞬息变化着。

综上所述，颞下颌关节的解剖生理特点可总结为三：①结构精细；②功能复杂；③与𬌗关系密切。

（皮　昕）

第六章　口腔应用解剖

第一节　口腔的境界和分部

口腔（oral cavity）（图 4-6-1），前壁为唇，经口裂通向外界，后经咽门与口咽部相延续，两侧为颊，上下二壁分别由腭和舌下区组成。当闭口时，由上下牙列、牙龈及牙槽骨弓将口腔分为两部，前外侧部称口腔前庭（oral vesti bule），后内侧部为固有口腔（oral cavity proper）。

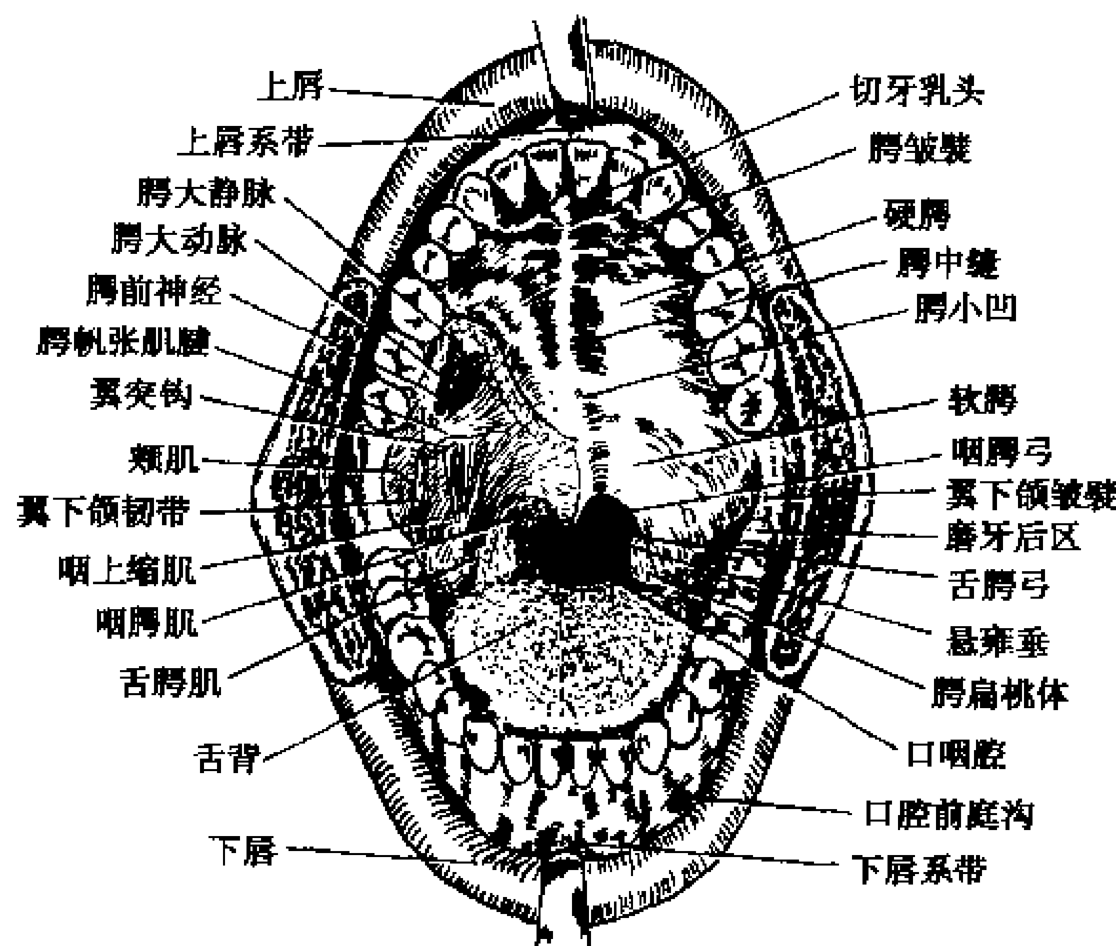


图 4-6-1　口腔（右侧腭粘膜部分切除）

第二节　口腔前庭及其表面解剖标志

口腔前庭为位于唇、颊与牙列、牙龈及牙槽粘膜之间的蹄铁形的潜在腔隙，而在息止颌位时，此腔隙经殆间隙与固有口腔广泛交通；而在正中殆位时，口腔前庭主要在其后部经翼下颌皱襞与最后磨牙远中面之间的空隙与固有口腔相通，在牙关紧闭或颌间固定的患者，可经此空隙输入流体营养物质。

在口腔前庭各壁上，可见以下具有临床意义的表面解剖标志。

（一）口腔前庭沟

口腔前庭沟或称唇颊龈沟，即口腔前庭的上、下界。沟呈蹄铁形，为唇、颊粘膜移行于牙槽粘膜的沟槽。前庭沟粘膜下组织松软，是口腔局部麻醉常用的穿刺及手术切口部位。

（二）上、下唇系带

上、下唇系带为前庭沟中线上扇形或线形的粘膜小皱襞。上唇系带一般较下唇系带明显。制作义齿时，基托边缘应注意此关系。儿童的上唇系带较为宽大，并可能与切牙乳头直接相连。随着儿童年龄的增长，唇系带也应逐渐缩小，如果持续存在，则上颌中切牙间隙不能自行消失，影响上颌恒中切牙的排列，需要手术治疗。

（三）颊系带

颊系带为口腔前庭沟相当于上、下尖牙或前磨牙区的扁形粘膜皱襞，其数目不定。一般上颊系带较明显，义齿基托边缘应注童此关系。

（四）腮腺导管口

在平对上颌第二磨牙牙冠的颊粘膜上，有一唾液腺乳头，腮腺导管开口于此。作腮腺造影或腮腺导管内注射治疗时，须找到此导管口。

（五）磨牙后区

由磨牙后三角及磨牙后垫组成。

1. 磨牙后三角 位于下颌第三磨牙的后方，该三角的底朝前，为下颌第三磨牙远中面的颈缘，其尖朝向后方。

2. 磨牙后垫 为覆盖于磨牙后三角表面的软组织，下颌第三磨牙冠周炎时，磨牙后垫常显红肿。

（六）翼下颌皱襞

翼下颌皱襞为伸延于上颌结节后内方与磨牙后垫后方之间的粘膜皱襞，其深面为翼下颌韧带所衬托。该皱襞是下牙槽神经阻滞麻醉的重要标志，也是翼下颌间隙及咽旁间隙口内切口的有关标志。

（七）颊垫尖

大张口时，平对上、下颌后牙殆面间颊粘膜上有一三角形隆起，称颊垫。其尖称颊垫尖，向后邻近翼下颌皱襞前缘，此尖约相当于下颌孔平面，为下牙槽神经阻滞麻醉的重要标志。颊垫深面为颊脂垫所衬托。颊脂垫因系脂肪组织构成，因而颊垫尖的位置有时不恒定，该尖可偏上或偏下，甚或远离翼下颌皱襞，此时麻醉穿刺点应作相应的调整。

（皮 昕）

第三节 唇

唇（lips）的上界为鼻底，下界颏唇沟，两侧以唇面沟为界（图 4-6-2），口裂将唇分为上、下唇两部分。唇的游离缘与皮肤交界处称唇红缘，上唇的唇红缘呈弓背状，称唇弓。唇弓在正中线稍低并微向前突起，名人中切迹，在其两侧的唇弓最高点为唇峰。上唇正中唇红呈珠状向前下方突起称唇珠。唇裂修整术时，应恢复上唇正常的解剖特点，即：上唇下 1/3 微向前翘，鼻尖和鼻小柱居中，两侧鼻翼、鼻孔对称、大小相等，唇红缘明显，且有明显的唇弓，唇珠呈球状向前下突起。唇裂手术定点时，唇红缘定点，关系到术后唇弓及唇珠的外形，鼻底定点关系到上唇长度、鼻小柱位置和患侧鼻孔大小，因此要仔细辨认，校正无误。上唇表面皮肤正中处，有由鼻小柱向下至唇红缘的纵行浅沟称人中，临床上常以此作为面中线的标志，人中的上、中 1/3 交点为人中点，是抢救昏迷患者时常按压的部位，人中的两侧，各有一条与其平行的皮肤嵴，自鼻孔底伸于唇峰称人中嵴。

唇的组织结构，由外向内分为 5 层（图 4-6-3）：

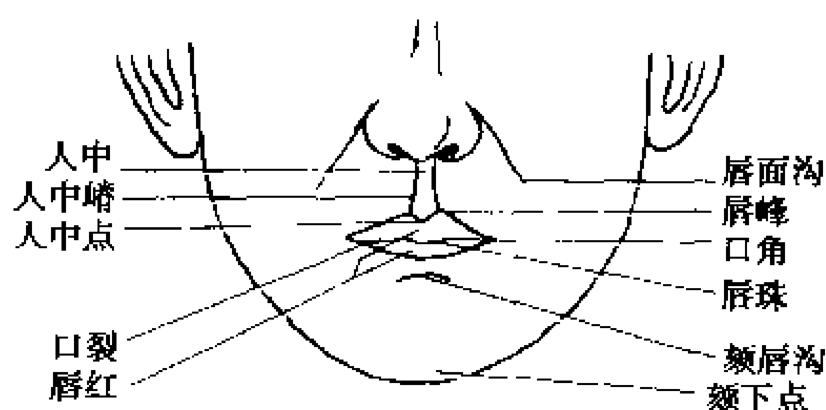


图 4-6-2 唇的表面解剖

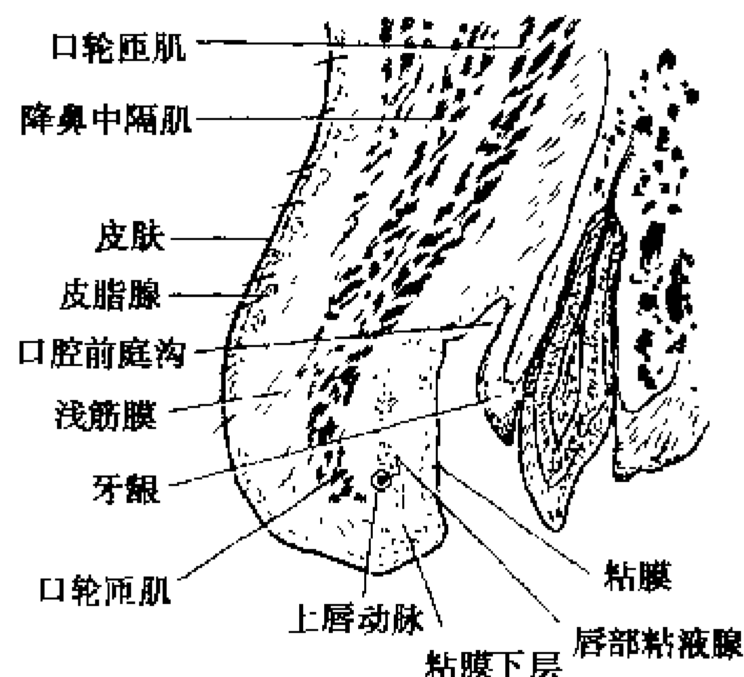


图 4-6-3 唇的层次（上唇矢状切面）

（一）皮肤

富含毛囊、皮脂腺和汗腺，并与浅筋膜和表情肌相连，毛囊及皮脂腺的急性化脓性感染（如疖、痈）多见于上唇，由于该处位于"危险三角区"内，感染通过静脉血液逆行扩散至颅内，可引起海绵窦化脓性血栓性静脉炎、脑脓肿等，故治疗时，严禁热敷、挤压，以免感染扩散。

（二）浅筋膜

主要为疏松结缔组织，血运丰富，故外伤时水肿、血肿明显。

（三）肌层

主要由口轮匝肌构成，处理唇部外伤时，首先应缝合口轮匝肌，以减少创口张力，然后按唇部解剖外形，准确对位缝合，尤其应恢复正常的唇弓、唇峰形状。

（四）粘膜下层

内含上、下唇动脉，它们在此处形成冠状动脉环，距粘膜近而隔皮肤远，唇部外伤出血时，可用拇、食二指夹住口唇，以起到有效的止血作用，唇粘液腺亦位于此层。

（五）粘膜

有粘液腺开口，当腺管分泌受阻时，可发生粘液腺囊肿。唇的血供主要来自颌外动脉的上、下唇动脉，其血运丰富，可采用各种带蒂皮瓣修复唇部缺陷，如唇组织瓣交叉转移法（Abbe-Estlander 法），就是利用对侧正常唇组织瓣，经过 180°的旋转，整复唇缺损。

唇的淋巴管走行复杂（图 4-6-4），上唇及下唇外侧部的淋巴管注入颌下淋巴结，下唇中部的淋巴管注入颏下淋巴结，其中线处的淋巴管，尚可相互交叉到对称颌下淋巴结，下唇外 1/3 的淋巴管，甚至能通过颏孔进入下颌管。因此，唇癌淋巴转移时，下唇癌常向颏下及颌下淋巴结转移，上唇癌则向颌下、耳前和颈深淋巴结转移，上唇癌的转移较下唇癌早，但与其他口腔癌相比，唇癌的转移率较低，且时间较晚。唇的感觉神经来自三叉神经的上、下颌神经分支，运动则由面神经支配。

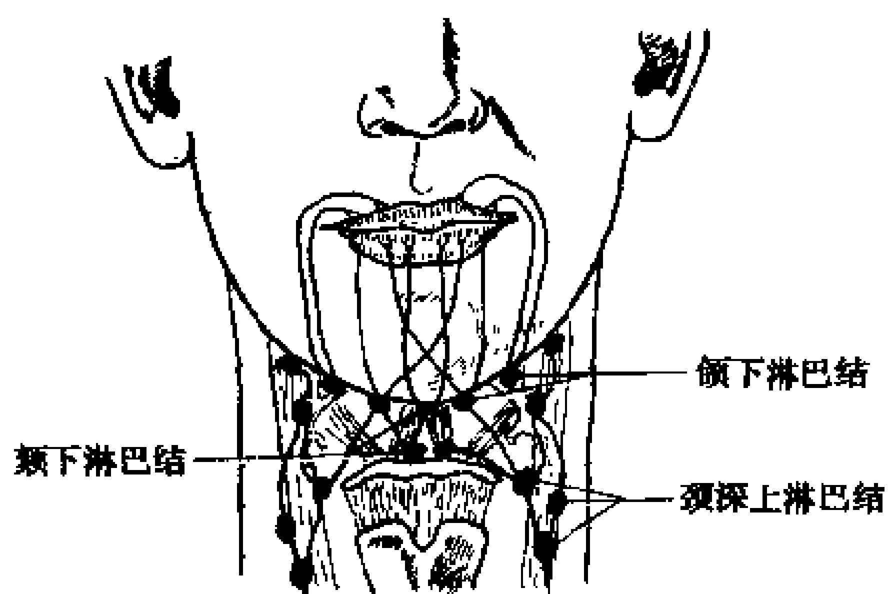


图 4-6-4　唇的淋巴回流

第四节　颊

颊（cheeks）之上界颧骨与颧弓下缘，下界下颌骨下缘，前以鼻唇沟、后以咬肌前缘为界（图 4-6-5）。颊的组织结构，由外向内分 6 层：皮肤、皮下组织、颊筋膜、颊肌、粘膜下层和粘膜，对颊部损伤，如无组织缺损，应按颊粘膜→肌层→皮肤的次序，分层缝合，如颊部皮肤缺损较多而口腔粘膜无缺损或较少者，应立即缝合口腔创腔，关闭创口，皮肤缺损可行转瓣或皮片移植修复。

颊部皮下脂肪组织相对丰富，在颊肌表面和颊、咬肌之间，有一团由少量筋膜包裹的脂肪块，称颊脂垫。颊脂垫越过颊肌与下颌支喙突前缘之间的缝隙，进入翼颌间隙，并绕过翼内、外肌和颞肌，与颞下间隙和颞间隙的脂肪组织相连，成为间隙之间感染相互扩散的媒介。在皮下组织中，有面神经和三叉神经的分支，颌外动脉及面前静脉通过，面神经颧支、颊支及下颌缘支越过咬肌表面进入颊部，分布于表情肌，颊支位于腮腺导管上、下方，临床上进行面神经解剖时，可于咬肌筋膜的浅面，以腮腺导管为标志寻找之。颌外动脉经咬肌前缘，越过下颌下缘行向内眦，营养唇、鼻侧部，位置表浅，表面仅覆以皮肤、浅筋膜及颈阔肌，在此处触脉、压迫或结扎该血管均较方便。

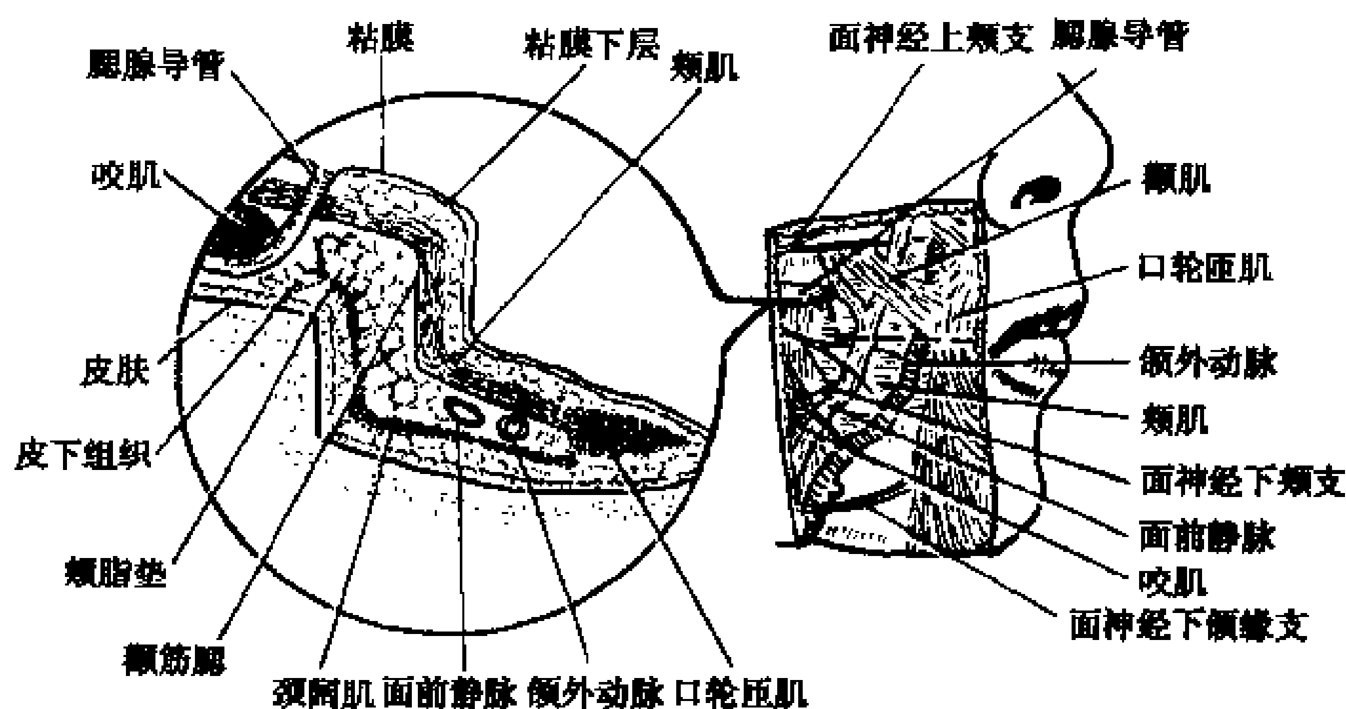


图 4-6-5　颊

颊筋膜覆盖颊肌表面，向后被于咽上缩肌表面者，称咽筋膜，颊咽筋膜在上述二肌间增厚，形成颊咽肌缝，即翼下颌韧带，其中点外侧 5mm 处，为下牙槽神经阻滞麻醉的进针点。

颊肌为腮腺导管穿过，上颌第二磨牙牙冠相对应的颊粘膜上，有一唾液腺乳头，腮腺导管开口于此。

颊粘膜之口角后方，有时可发生皮脂腺错位增生，临床上表现为黄白色小颗粒，又称法昔斑（Fordyce spot）。同时，颊粘膜也是粘液腺囊肿、扁平苔藓和白斑的好发部位。

颊部血供来自于颌外动脉及颌内动脉的分支——眶下动脉和颞浅动脉分支——面横动脉，故采用介入栓塞法治疗颊部血管瘤时，除应阻断颌外动脉近心端外，还应栓塞颌内和颞浅动脉。颊部静脉血主要回流至面前静脉，淋巴液主要注入颌下淋巴结。感觉神经为三叉神经的上颌支和下颌支，运动则由面神经管理。

（陈建钢）

第五节 牙 龈

牙龈（gums）为覆盖于牙槽突边缘区及牙颈的口腔粘膜，内与腭或舌下区、外与牙槽粘膜相连。牙龈的边缘称为龈缘，呈波浪状，其突入牙间部分称为龈乳头（或牙间乳头）。牙龈无粘膜下层，固有膜直接与骨膜相连，坚韧而不能移动。牙龈手术时，应将粘骨膜作为一层切开，自骨面将其完整剥离。在口腔内行浸润麻醉时，药物应注入口腔前庭沟粘膜下层内，而不应注入牙龈深部，以免引起疼痛或牙龈撕裂。

第六节 腭

一、腭的形态

腭（palate）又名口盖，分隔口腔和鼻腔，参与发音、言语及吞咽等活动。腭分为前 2/3 的硬腭及后 1/3 的软腭两部分。

（一）硬腭

1. 表面解剖标志　硬腭（hard palate）呈穹隆状，有牙弓围绕。在硬腭的口腔面，可见到或触及以下具有临床意义的表面解剖标志（图 4-6-1）：

（1）腭中缝：为硬腭中线上纵行的粘膜隆起。

（2）切牙乳头：或称腭乳头，为一粘膜隆起，位于腭中缝前端，左右上颌中切牙间之腭侧，其深面为切牙孔，鼻腭神经、血管经此孔穿出向两侧布于硬腭前 1/3。因此，切牙乳头是鼻腭神经局部麻醉的表面标志。切牙乳头组织致密，神经丰富，鼻腭神经阻滞麻醉时，应从切牙乳头之侧缘刺入粘膜。

（3）腭皱襞：位于硬腭前部，为自腭中缝前部向两侧略呈辐射状的软组织嵴，其形状不规则。

（4）上颌硬区及上颌隆突：在硬腭中央部分，粘膜薄而缺乏弹性，称为上颌硬区。在硬区前部有时可出现不同程度的骨质隆起即上颌隆突。

腭乳头、腭皱襞、上腭硬区及上颌隆突等处，制作义齿基托时应注意此关系，以免压迫引起疼痛或形成溃疡。

（5）腭大孔：位于硬腭后缘前方约 0.5cm 处，上颌第三磨牙腭侧，约相当于腭中缝至龈缘之外、中 1/3 处。肉眼观察此处粘膜稍显凹陷，其深面即腭大孔，腭前神经及腭大血管经此孔向前布于硬腭后 2/3，上述粘膜凹陷为腭大孔麻醉的表面标志。

（6）蝶骨翼突钩：位于上颌第三磨牙后内侧约 1～1.5cm 处，触摸此处有一骨质隆起即翼突钩，与腭裂手术有关。

2. 层次及结构特点　硬腭由上颌骨腭突及腭骨水平板构成支架（图 4-6-6），表面覆以软组织，除腭中缝无粘膜下层外，其余部分均覆以粘膜及粘膜下层。硬腭软组织有下列特点：①粘膜下层在硬腭前后部各不相同（图4-6-7），前部含有少量脂

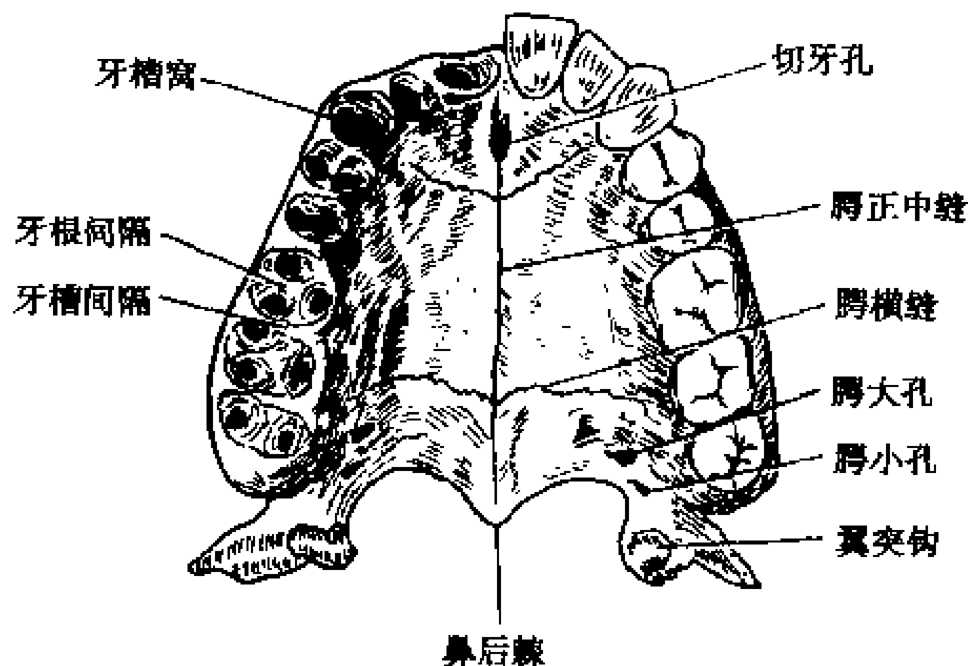


图 4-6-6　硬腭

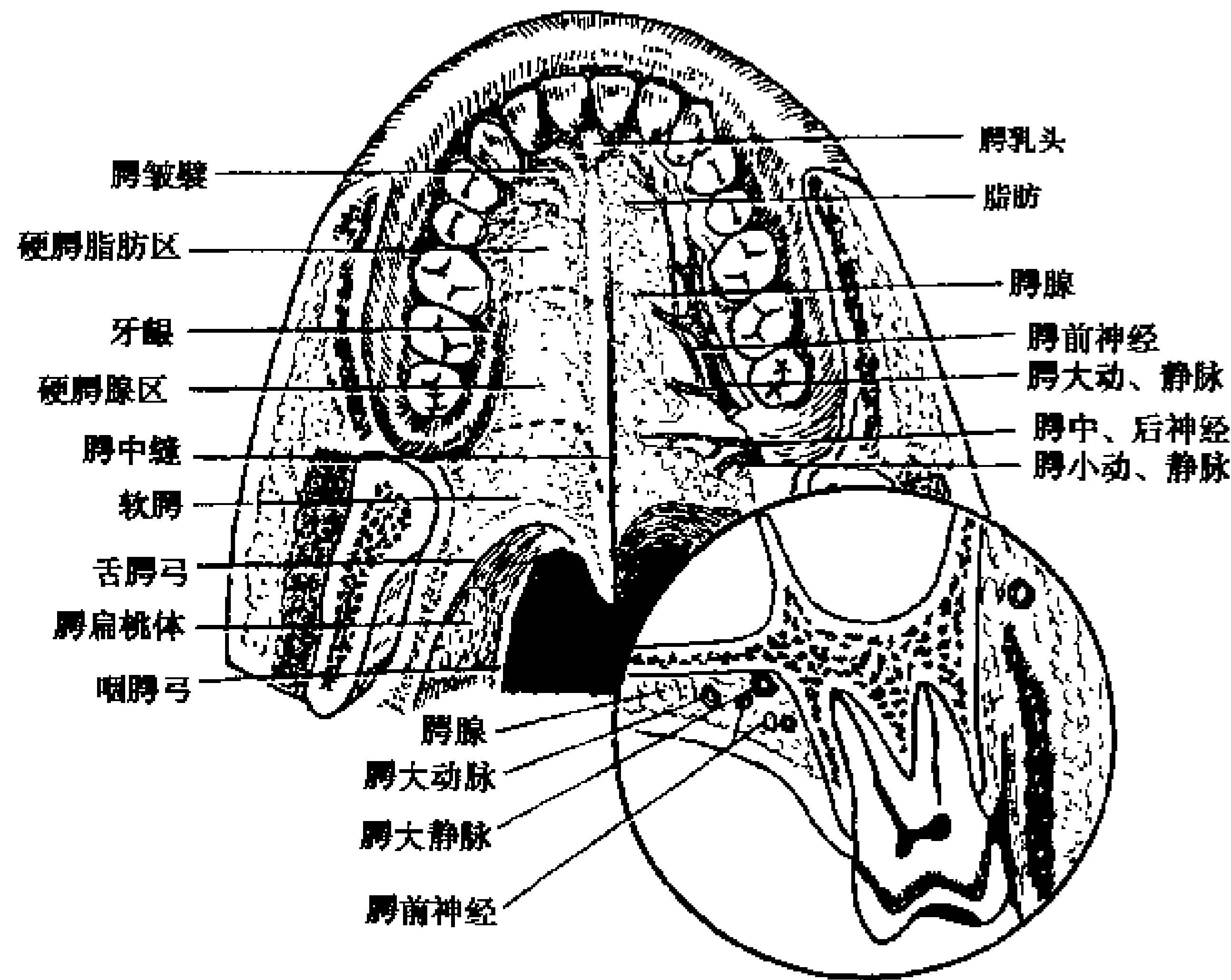


图 4-6-7　腭

肪，无腺体；后部则有较多的腭腺，故腭腺肿瘤多发生在硬腭后部。②硬腭的骨膜具有附于粘膜和粘膜下层较附于骨面更为紧密的特性，腭裂手术时常将粘膜、粘膜下层及骨膜视为一整层而称粘骨膜从骨面分离，以便形成一个血运充足的组织瓣，用以修复腭裂。③粘骨膜不易移动，能耐受磨擦和咀嚼压力，其在腭中线者甚薄而两侧在近牙槽骨部分却显著增厚，这是由于其中含有腭腺神经和血管之故（图 4-6-7）。因此，腭部浸润麻醉多在两侧近牙槽骨的粘膜下注射；在作腭两侧松弛切口时，亦应尽量靠近牙龈切开，才不致损伤腭部的主要神经和血管。

（二）软腭

1．表面解剖标志　软腭（soft palate）（图 4-6-7）为一能动的肌肉膜样隔，厚约 1cm，附着于硬腭后缘并向后延伸。软腭前端中线两侧的粘膜，左右各有一对称的腭小凹，可作为全口义齿基托后缘的参考标志。软腭后部向两侧形成前后两条弓形皱襞，前方者向下移行于舌，称舌腭弓；后方者移行于咽侧壁，称咽腭弓。两弓之间的三角形凹陷，名扁桃体窝，容纳腭扁桃体。腭帆、舌腭弓和舌根共同围成咽门。

2．层次　软腭主要由粘膜、粘膜下层、腭腱膜及腭肌等组成（图 4-6-8）。此处粘膜与硬腭粘膜

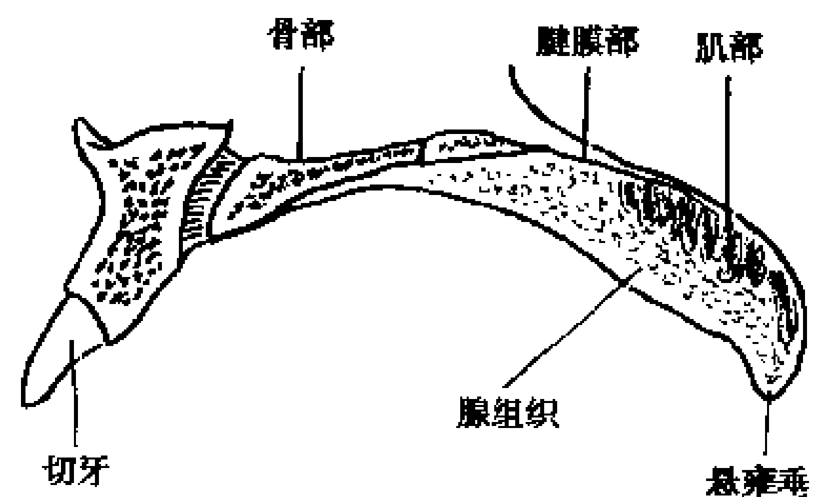


图 4-6-8　腭（正中矢状切面）

相延续。粘膜下层中含有较多的粘液腺。粘膜下层在悬雍垂、舌腭弓及咽腭弓处特别疏松，炎症时易于水肿。在粘膜下层深面为腭腱膜及腭肌。腭腱膜位于软腭前 1/3，构成软腭的支架．向前附丽于硬腭后缘，实质上它主要由腭帆张肌的腱膜组成，其他腭肌也附丽其上。腭腱膜近硬腭部分颇坚厚，向后则变薄弱，软腭为之所衬托的部分呈水平状。腭肌位于软腭的后 2/3，前续腭腱膜，肌肉细小，共计五对（图 4-6-9）：①腭帆张肌：其作用为紧张腭帆及开大咽鼓管，实验及临床观察证实腭帆张肌完全切断可引起咽鼓管闭塞，翼突钩单纯折断，可引起咽鼓管通气下降。②腭帆提肌：其作用为使软腭上提及咽侧壁向内侧运动，因而是参与腭咽闭合的主要肌肉。③舌腭肌：其作用为下降腭帆，紧缩咽

门。④咽腭肌：其作用为上提咽喉；向前牵引咽腭弓，并使两侧咽腭弓接近。⑤悬雍垂肌：其作用为上提悬雍垂。

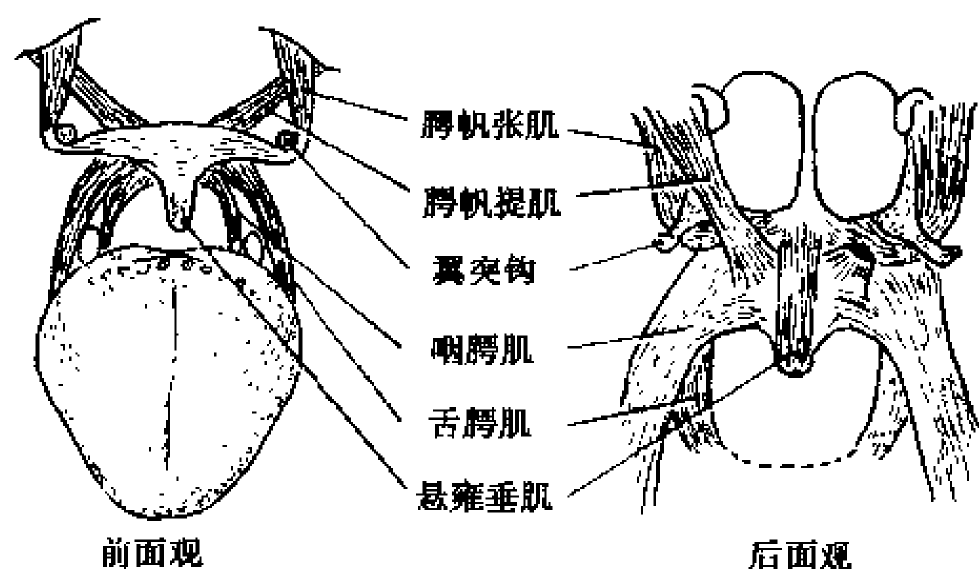


图 4-6-9 腭肌

腭裂者软腭肌肉的起始正常，但附着点异常，其中腭帆提肌不仅两侧中断、肌纤维数量减少，而且附着点前移，有的附着于短缩的硬腭后缘，有的则与咽腭肌、悬雍垂肌的肌纤维聚集成束，伸入到鼻后棘的后半部和硬腭裂侧的内缘。鉴于腭帆提肌在腭咽闭合中的重要作用，因而腭裂手术中恢复腭帆提肌的位置及其两侧的完整性极为重要，正常腭帆提肌在翼突钩内侧后方，两者间有一定距离。腭裂者该肌靠近翼突钩，在凿断翼突钩将内侧组织整块向中线移动时，易损伤此肌。

腭肌与咽肌协调运动，控制腭咽闭合，对呼吸、吞咽、言语等功能起重要作用。而先天性腭裂却破坏了腭咽闭合，影响上述生理功能。腭帆张肌、舌腭肌和咽腭肌，对腭裂患者之软腭张力很大，因此，在腭裂修复术时，为了使腭的软组织瓣能移向中线和后推，不但应将上述三肌分离松解，而且需将翼突钩凿断，或经翼内外板之间劈开，使在翼突钩上滑行的腭帆张肌腱，失去其紧张软腭前部的作用，而且还需在硬腭后缘将腭腱膜剪断，使软腭组织瓣与硬腭分离，完全松解，以利减张缝合及组织愈合。

二、腭的血管、淋巴管及神经支配

腭部血液主要由颌内动脉的分支腭降动脉供应，软腭尚有咽升及腭升动脉分布。静脉回流至翼丛。淋巴主要引流至颈深上淋巴结。腭部感觉神经来自三叉神经上颌支，软腭尚有舌咽神经分布。软腭运动主要由副神经的延脑根经迷走神经咽支支配，但腭帆张肌由三叉神经支配。

（皮 昕）

第七节 舌

舌（tongue）是口腔内的重要器官，参与言语，协助咀嚼和吞咽，具有一般感觉和感受味觉的特殊功能，并且是建𬌗过程中，为牙列内侧动力平衡的重要力量来源。

一、舌的形态

舌为肌性器官，可分为背腹两面和左右两缘。以舌背面的界沟为界，将舌划分为前后两部。后部占舌的1/3，称舌根，参与咽壁的构成，故该部又称舌的咽部。前部占舌的2/3，称舌体。舌体是舌活动最为灵活部分，伸向前方游离端者称舌尖（图 4-6-10）。

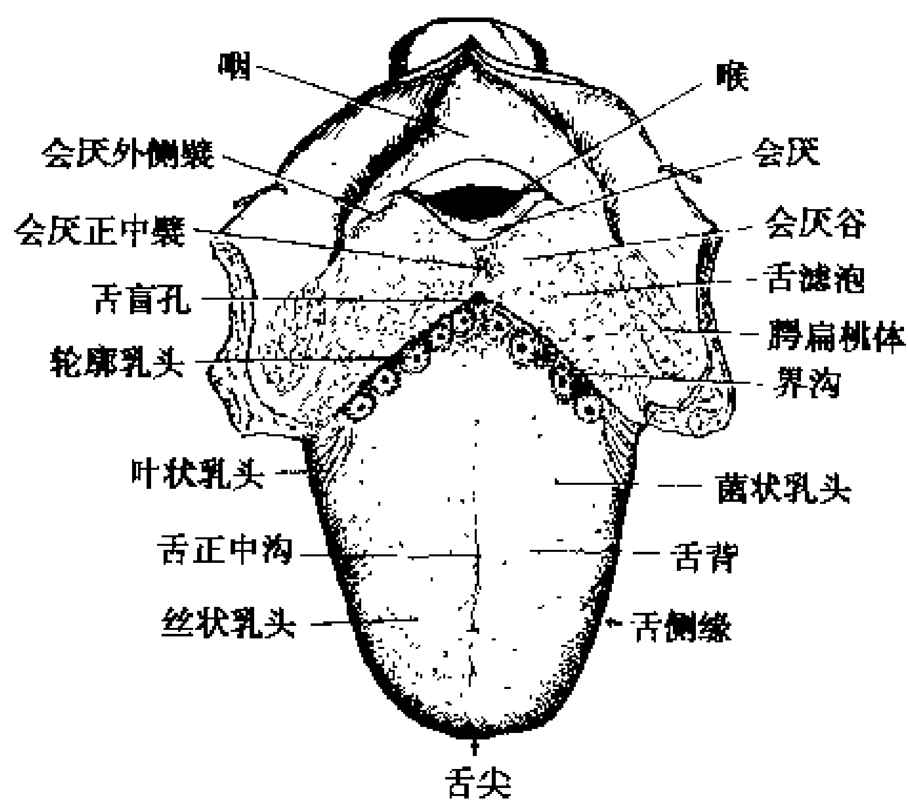


图 4-6-10 舌背

（一）舌根

舌根表面的粘膜有许多呈丘状隆起的结构，称舌滤泡，或称豆状乳头，其形态大小不等，直径约为1～4mm，数目约为30～100个。豆状乳头顶部上皮下陷形成小腔，腔壁上密布淋巴小结，腔底部常有小粘液腺导管开口，故唾液中可混杂有淋巴细胞。

当舌的淋巴滤泡在炎性激惹增生时，可见舌根部表面出现高低不平的团块状隆起，并呈蓝色，患

者有时误认为是舌癌而就诊。

舌根的粘膜向两侧与腭扁桃体的粘膜相连接，向后移行于会厌腹侧而的粘膜，并与会厌间形成一对会厌谷（图 4-6-10），舌根处的异物可滞留在此。

（二）舌体

舌体在静态下呈扁平状，充满于固有口腔，向上隆起抵达腭部，侧缘和舌尖与牙弓和牙槽突上附着的粘膜紧贴，从牙弓的内侧面施加压力，在建𬌗过程中对抗水平肌链的向内压力，从而使牙齿排列整齐呈一连续抛物线状。若这种平衡力遭到破坏，则可引起错𬌗。

1. 上面　上面拱起，为舌背之一部，正中有矢状向的舌正中沟，在舌体与舌根交界处有“人”字形界沟，界沟尖端指向舌根，并紧邻盲孔（图 4-6-10）。舌盲孔为胚胎甲状舌管的遗迹。此管如未消失，则可形成甲状舌管囊肿。

舌背粘膜粗糙，缺乏粘膜下层，故与深面的舌肌紧密相连。在粘膜上有四种舌乳头，即丝状乳头、菌状乳头、轮廓乳头和叶状乳头（图 4-6-10, 11）。有关乳头形态描述和应用解剖的内容，请参见第三篇第三章。

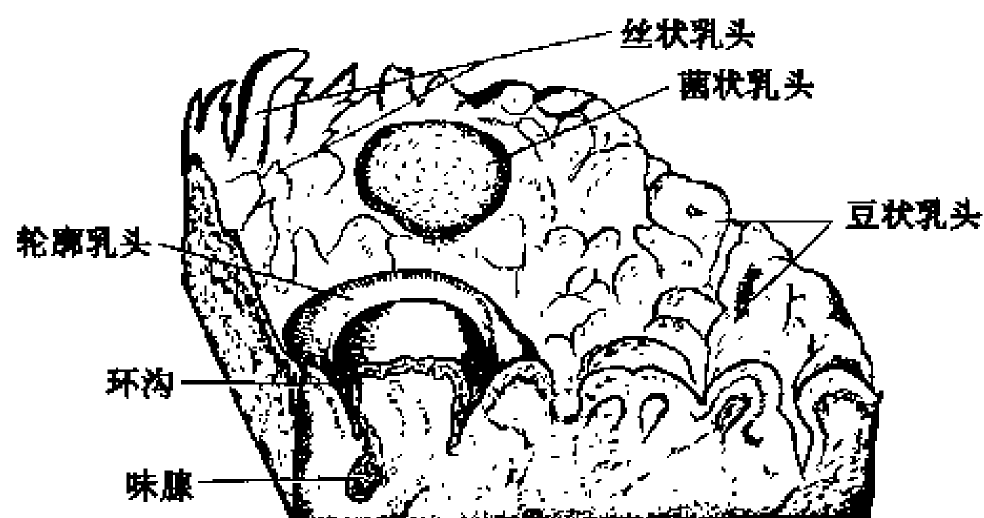


图 4-6-11　舌粘膜模式图

2. 下面　下面又称舌腹，粘膜薄而平滑，返折与舌下区的粘膜相延续，并在中线形成舌系带（frenulum of tongue）。当舌系带过短时，常造成吮吸、咀嚼及言语障碍，需行手术矫正治疗。舌系带两侧各有一条平行于舌侧缘的粘膜皱襞，其边缘形成许多锯齿状小突起，该皱襞称伞襞（fimbriated fold）（图 4-6-12）。左右伞襞与舌腹中线间的三角区内，有舌神经及舌深血管穿行，这些结构距舌腹较近，而距舌背较远。从舌腹中线向舌外侧缘排列依次为舌深动脉、舌神经和舌深静脉（图 4-6-12）。在活体上呈红润光滑的舌腹粘膜深面，可透视呈浅蓝色的舌深静脉。在行舌腹的脓肿切开引流术时，应注意上述血管、神经的位置和走向，以免伤及。

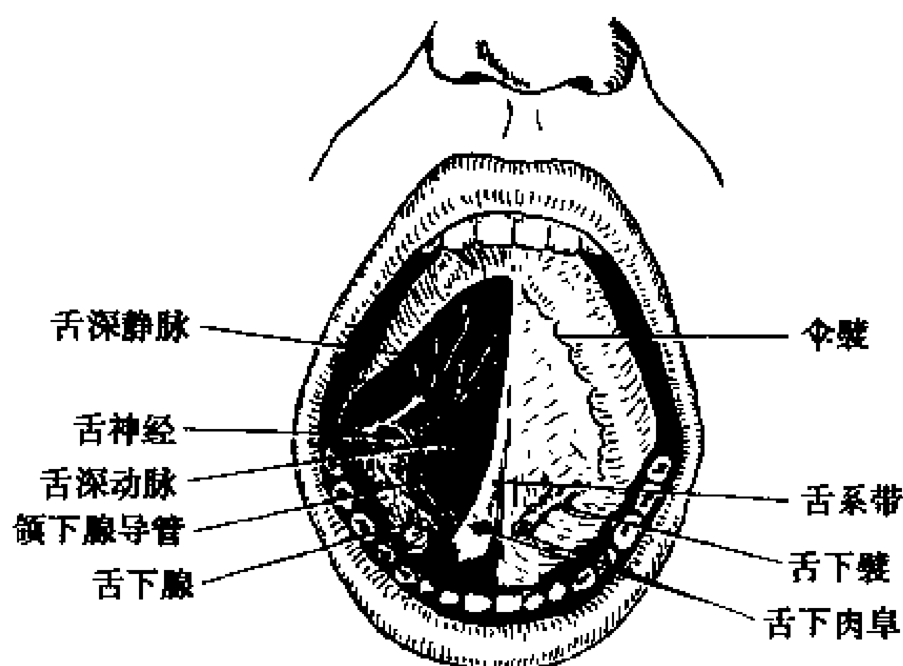


图 4-6-12　舌腹

在舌系带移行为口底粘膜的两侧，有一对丘形的隆起，称舌下肉阜（sublingual caruncle），其顶部有颌下腺导管和舌下腺大管的共同开口，行颌下腺造影术时，导管插入常在此进行，同时舌下腺亦可显影。口底的粘膜自舌下肉阜向两侧的后外方向延伸成一对皱褶，称舌下襞（sublingual fold）（图 4-6-12），其上有舌下腺小管开口，其深面有颌下腺导管。因此，在口底的手术操作时，应注意上述结构关系。

二、舌　肌

舌主要由横纹肌构成，舌体的形态及其位置变化，均靠舌肌的舒缩来完成。舌肌分为舌内肌和舌外肌两部分。在舌内还有矢状的舌中隔，将舌肌划分为对称的左右两部分。中隔呈镰状弯曲，向前渐变狭窄（图 4-6-13），且不达舌尖，向后纤维渐为横行续于舌骨舌肌膜，附着于舌骨，中隔的上缘距舌背粘膜约 3mm。

（一）舌内肌

其纤维行走纵横交织，收缩时改变舌的形态。舌内肌共有四组（图 4-6-13）。

1. 舌下纵肌（inferior longitudinal muscle of tongue）　肌束呈圆柱状，位于舌下面粘膜深处，在颏舌肌和舌骨舌肌之间，后端始于舌根，前行渐细直抵止于舌腱膜前端。该肌是唯一能用解剖方法分离的舌内肌。

2. 舌上纵肌（superior longitudinal muscle of

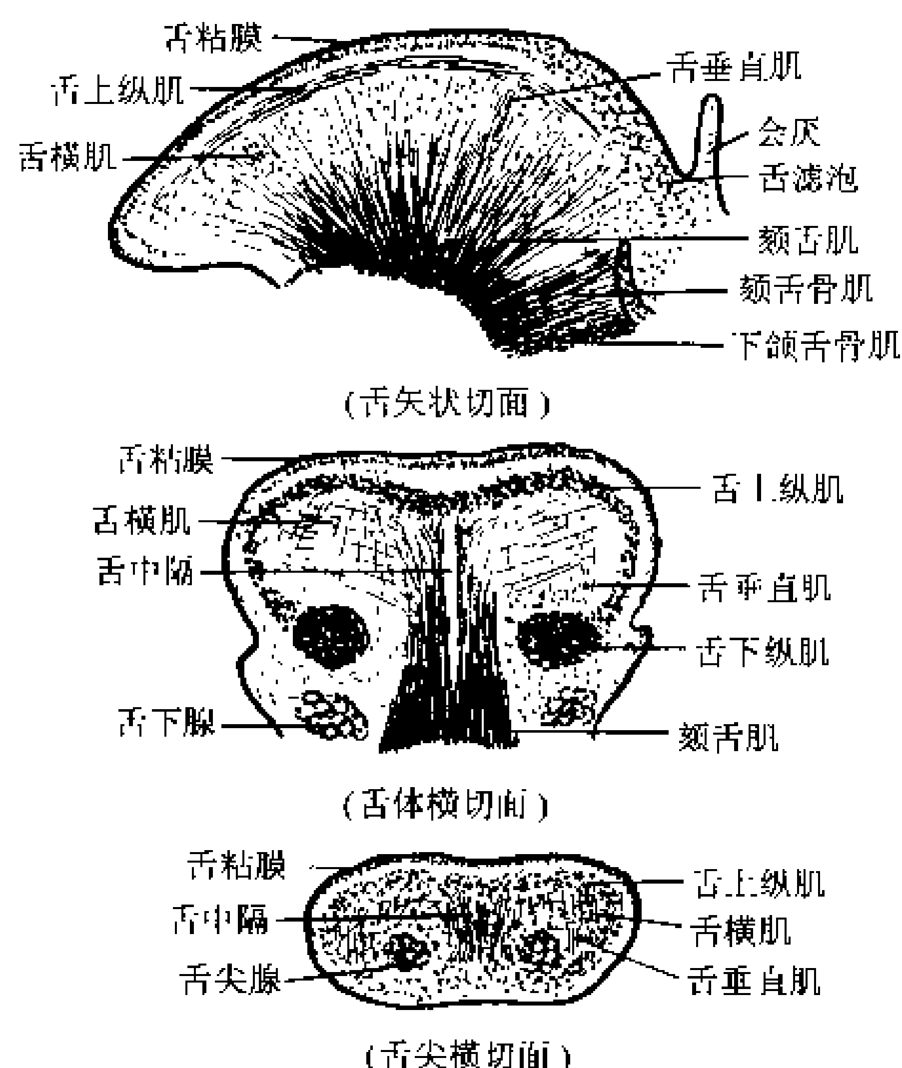


图 4-6-13 舌体剖面（示舌肌）

tongue）为许多细小纵行和斜行的肌纤维束组成的薄肌块，位于舌背粘膜下方，自舌根抵达舌尖，其中部分肌纤维附着于舌中隔。

3. 舌横肌（transversus muscle of tongue）为位于上纵肌和下纵肌之间的众多横行小肌束组成。其中一部分肌纤维起于舌中隔，横向两侧，与舌垂直肌纤维相交错；另一部分直接横行抵达舌侧缘。在舌尖部，因缺舌中隔，故肌肉全部为舌横肌。在舌根部，横行肌纤维加入舌腭肌和舌咽肌内。

4. 舌垂直肌（vertical muscle of tongue）肌纤维起自舌背腱膜，直贯舌实质，达舌下面的粘膜，与舌纵肌纤维和舌横肌纤维相互垂直交错。该组肌纤维在舌侧缘及舌尖附近较发达。舌内肌的收缩主要引起舌形态的变化。如上、下纵肌同时收缩使舌缩短，变厚；而上纵肌单独收缩，则舌尖及舌侧缘上卷，致使舌背凹陷；下纵肌单独收缩时，使舌尖向下，舌背隆起；舌横肌收缩时，使舌横径缩短，舌体变厚，舌侧缘上卷；舌垂直肌收缩时，使舌体变薄、变宽。

（二）舌外肌

舌外肌共有四对，这些肌肉收缩时，依肌纤维方向改变舌的空间位置。

1. 颏舌肌（genioglossus muscle）（图 4-6-14）颏舌肌起于下颌骨正中联合内侧面的上颏棘，肌纤维呈扇形向后，止于舌中缝的两侧，并与舌垂直肌的纤维相交织。该肌两侧同时收缩时，牵拉舌体向前伸出口外，若一侧颏舌肌收缩，伸舌时，舌尖偏向对侧。

2. 舌骨舌肌（hyoglossus muscle）（图 4-6-14）舌骨舌肌起于舌骨体外侧和舌骨大角，肌纤维向前上行走，止于舌后部的腹外侧，从外侧覆盖颏舌肌的后份纤维。该肌的肌纤维还与茎突舌肌和舌内肌纤维相交织。当舌骨固定时，舌骨舌肌收缩可牵拉舌根和舌体向后下方，同时有拮抗颏舌肌的作用。

3. 茎突舌肌（styloglossus muscle）（图 4-6-14）茎突舌肌起于茎突尖端和茎突舌骨韧带上端，肌纤维行向前下内方向，止于舌根和舌体后部，混入舌下纵肌的纤维内，并与舌骨舌肌的止点纤维相交织。当该肌收缩时，牵拉舌根和舌体向后

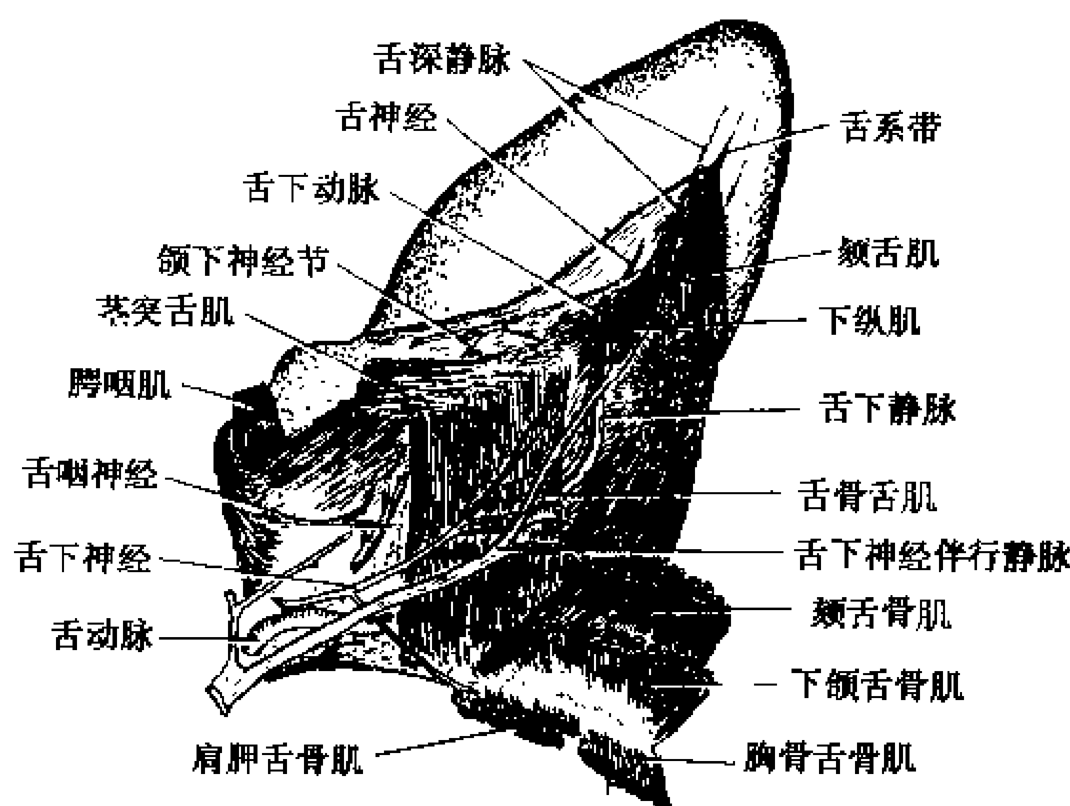


图 4-6-14 舌肌及舌的血管（一）

上方。舌骨舌肌和茎突舌肌同时收缩时，形成合力拮抗颏舌肌的收缩。

4. 舌腭肌（palatoglossus muscle） 舌腭肌为舌外肌中最小的一对，呈细长柱形的肌束，位于舌腭弓内，肌的起止点均较宽，中间较狭窄。肌纤维起于舌根侧缘，与舌横肌纤维相混杂。肌纤维向上抵止于腭腱膜，并在中线左右交汇。舌腭肌收缩紧张舌腭弓，牵拉舌根侧缘向后上方，或可下掣腭帆缩小咽门。

在正常觉醒情况下，无论舌内肌还是舌外肌，都维持一定的张力状态。但在深度麻醉或昏迷时，舌肌松弛，因而舌向后坠、挤压，会阻塞气道造成窒息，此时应将舌向前牵拉出口外，以使呼吸通畅。高龄或机体过肥胖者，则肌张力敏感性降低，当睡眠过程中，因软腭弛缓和舌根后坠压迫气道，引起不全阻塞而出现打鼾，止鼾器的舌簧就是针对舌根后坠而设计的。

三、舌的腺体

舌腺（gland tongue）有三种类型，即粘液性、浆液性和混合性三种舌唾液腺，其中以粘液腺体的数最最多，这些腺体分泌的液体，参与了唾液的组成。

舌腺按其所在的位置而称舌后腺、舌外侧腺和舌尖腺。舌后腺位于舌根的舌滤泡附近，分泌的粘液开口于滤泡腔底部，在混合唾液前还参人滤泡渗出的淋巴细胞。舌外侧腺多位于叶状乳头粘膜皱襞深面，其分泌的浆液开口于叶状乳头周围的沟底。舌尖腺体积最大，为一对纺锤形混合腺（图 4-6-13）。腺体长约 12～20mm，宽约 8mm，通过 4～7 个小导管，开口于伞襞内侧的粘膜上。

四、舌动脉和舌静脉

舌的主要血液供应来自舌动脉（图 4-6-15）。在舌骨大角高度，舌动脉起于颈外动脉前壁，先行向内上，继而转向前下，在舌骨舌肌的覆盖下，水平行向前，迂回行抵舌尖。以舌骨舌肌为标志，将舌动脉分为三段：第一段为舌动脉起始至舌骨舌肌后缘，呈弓形上行，浅面有舌下神经跨越，内侧邻咽缩肌，该段位于颈动脉三角内，常为舌动脉结扎术选择部位；第二段位于舌骨舌肌深面，动脉沿舌骨上缘行进，深面邻接咽缩肌，该段分出 2～3 支舌背动脉，从舌根两侧上升至舌背（图 4-6-15），分细支至舌粘膜、舌腭弓、腭扁桃体、软腭和会厌等处。另该段动脉还分出一细支称舌骨支，沿舌骨上缘向内侧行走，并与对侧同各动脉分支吻合；第三段为舌动脉的终末支，称舌深动脉，在舌骨舌肌前缘转向上行，在颏舌肌和舌下纵肌之间迂曲前行达舌尖，动脉在行程中发出长支和短支供应舌肌和舌粘膜，终支与对侧同名动脉吻合。

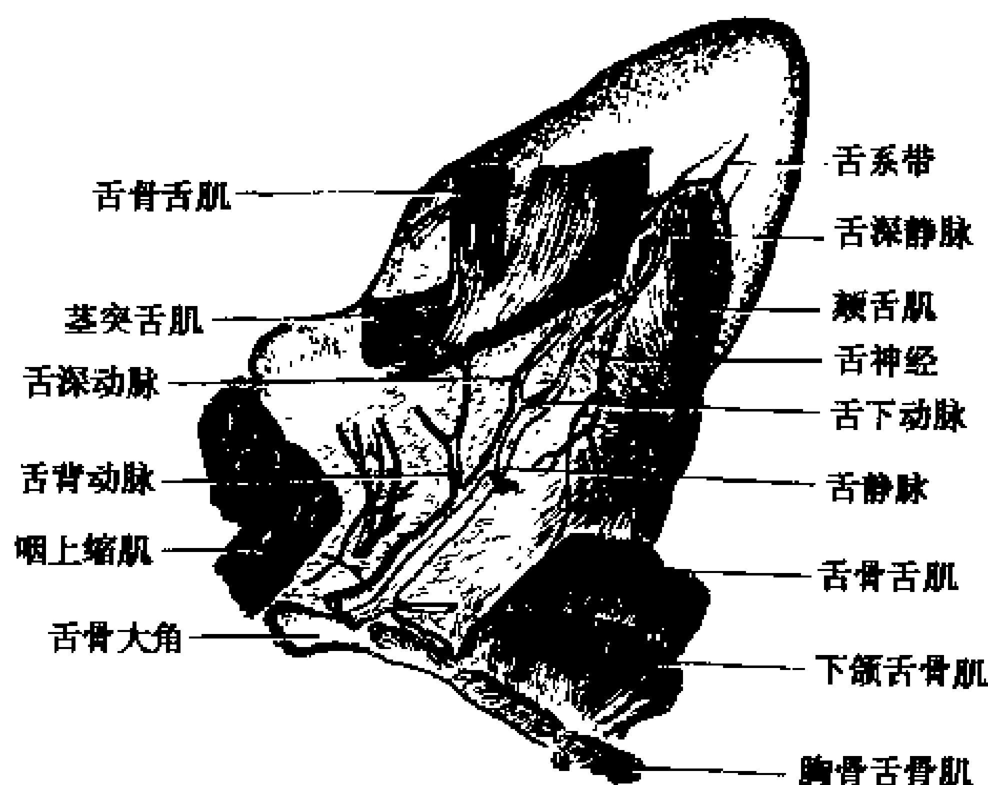


图 4-6-15　舌肌及舌的血管（二）

舌深动脉行在颏舌肌外侧时与舌神经伴行，直达舌系带两侧的粘膜深面。舌深动脉在舌骨舌肌前缘分出一支舌下动脉（图 4-6-15），经颏舌肌、颏舌骨肌与舌下腺之间前行，分支供应舌下腺、舌肌、口底及下颌前部舌侧牙龈等处，终支与对侧同名动脉吻合。舌下动脉在行进中，位于下颌舌骨肌上方，并发出穿支与该肌下方的颏下动脉（颌外动脉分支）吻合。有时舌下动脉缺如，这时颏下动脉则发出穿支替代舌下动脉。这种变异情况，可导致行舌动脉结扎术后，仍不能终止舌出血。

舌动脉起始部的常见变异有舌动脉与甲状腺上动脉共干，或舌动脉与颌外动脉共干，据调查统计舌动脉与其他动脉共干起始约占 31%。

舌内血管网的构筑：舌动脉分支进入舌体内后，分出长支和短支。短支主要形成舌肌内的微动脉和毛细血管网。微动脉在舌肌内分层交叉排列，并与肌纤维方向一致，除了在舌尖有血管吻合外，舌肌内微动脉左右侧以舌中隔为界互不交通。长支则行抵舌粘膜下呈树枝状分支，其分支吻合成粘膜下动脉网，并跨越舌界沟和舌正中沟联成一个整

体，使两侧的舌动脉终末支充分吻合交通。实验灌注显示，粘膜下动脉网分为三组，即腹侧动脉网、背侧动脉网和舌根动脉网。三组动脉网在形态上和血管的直径上存在明显差别。舌背粘膜下动脉网发出细支进入舌粘膜，再在粘膜中形成毛细血管网，以舌乳头为轴心，形成丝状乳头毛细血管丛、菌状乳头毛细血管丛和轮廓乳头毛细血管丛，但在叶状乳头只形成毛细血管网，而且较稀疏。

根据舌的动脉供应特点，在取舌瓣修复口内组织缺损时，舌背和舌腹均可设计组织瓣，但不宜过厚。

舌的静脉回流有两条途径：①舌背静脉收集舌背及舌两侧的静脉血，其静脉干与同名动脉伴行，行于颏舌肌和舌骨舌肌之间，至舌骨大角附近注入颈内静脉。②舌深静脉起于舌尖，向后行于舌腹粘膜深面。舌体抬起，在舌系带的两侧粘膜上映出的浅蓝色结构，即为舌深静脉（图4-6-15）。中医的经外奇穴“金津”、“玉液”二穴，就位于该静脉上，舌肿、口疮等疾可点刺二穴放血治疗之。舌深静脉行至舌骨舌肌前缘时，与舌下静脉汇合，伴行于舌下神经下方，经舌骨舌肌浅面，向后注入面总静脉或舌静脉。

五、舌的淋巴回流

舌的集合淋巴管极为丰富，主要起于粘膜下层及肌层内，其引流有如下特点：①越靠近舌尖的淋巴，回流至颈深淋巴结的位置越靠下群，反之，越近舌根处的淋巴回流至颈深淋巴结的位置越靠上群（图4-6-16）。②舌尖和靠近舌中线的淋巴，可以左右两侧交叉引流至对侧淋巴结群内（图4-6-17）。具体引流分述如下。

1. 舌前部淋巴由每侧1～2条集合淋巴管引流，亦有多达4条集合淋巴管者，它们引流舌尖和舌前部的淋巴液。集合淋巴管行于舌系带两侧，向下穿颏舌骨肌和下颌舌骨肌，注入颏下淋巴结；靠近舌体的淋巴可引流入颌下淋巴结，最后输入颈深上淋巴结。

2. 舌中央部淋巴一般每侧为1～2条集合淋巴管引流，淋巴管起于舌背粘膜内，向下经两侧颏舌肌之间，穿舌骨舌肌注入舌淋巴结，或穿下颌舌骨肌注入同侧颌下淋巴结，亦有集合淋巴管跨越茎突舌骨肌和二腹肌浅面，直接注入颈深上淋巴结（颈总动脉分叉处）。

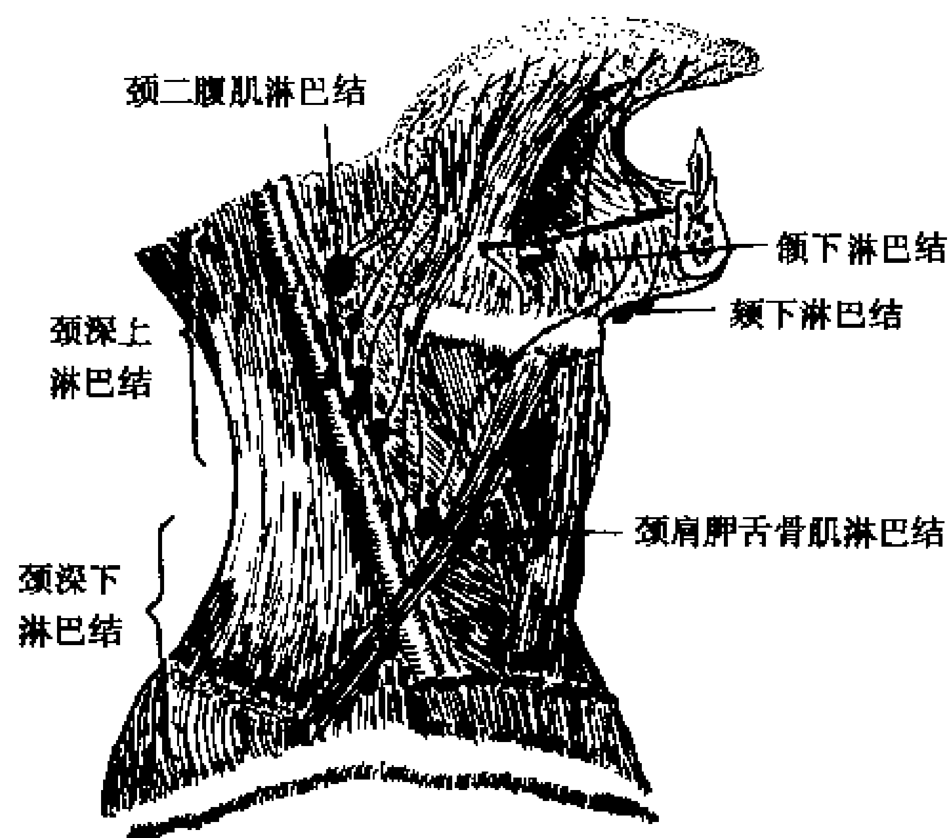


图4-6-16 舌的淋巴回流（一）

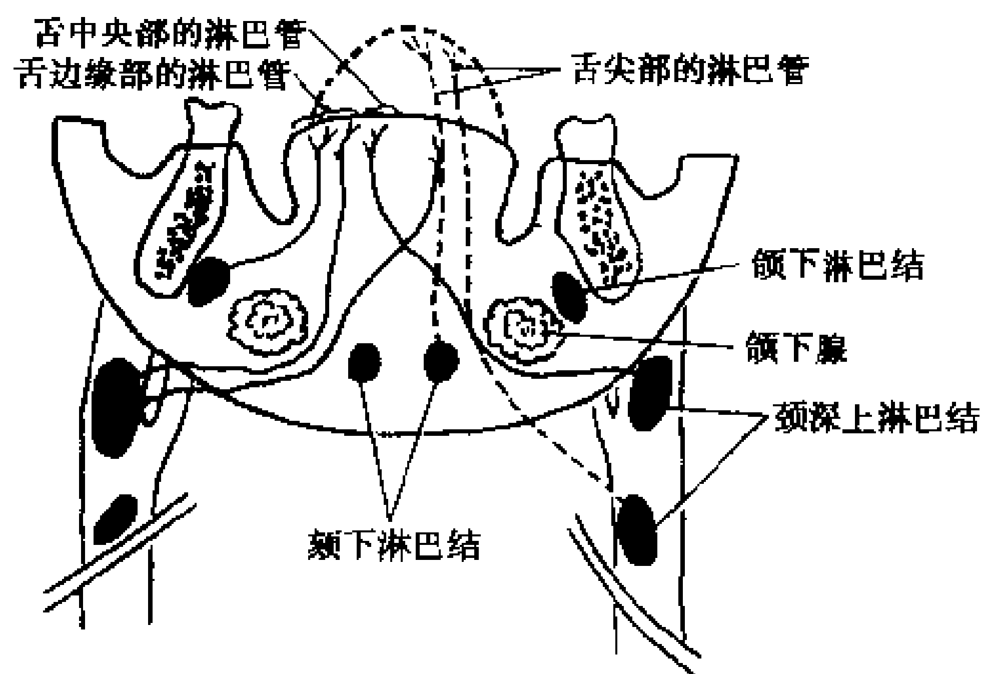


图4-6-17 舌的淋巴回流（二）

3. 舌侧部淋巴，每侧约有2～5条集合淋巴管，起自舌侧缘和舌下面的粘膜及舌肌内，淋巴管穿下颌舌骨肌，注入颌下淋巴结，亦有直接向下注入颈深上淋巴结群者。

4. 舌后部的淋巴，每侧有1～4条集合淋巴管，它们引流舌根和舌体后部的淋巴，淋巴管向后外行走，穿口咽侧壁，经茎突舌肌和二腹肌后腹深面，注入颈二腹肌淋巴结。

综上所述，舌的淋巴引流十分广泛，加之舌的活动频繁，这是舌癌转移和治疗难度较大的重要因素。

六、舌的神经支配

舌的运动神经，除了舌腭肌由迷走神经的咽丛

发出的舌支管理外，其他舌内肌和舌外肌均由舌下神经支配。

舌下神经走行至下颌角高度时，呈弓状弯曲向前跨过枕动脉浅面，此处接纳迷走神经的舌支。舌下神经继而横过颈外动脉和舌动脉浅面，行至茎突舌骨肌及舌骨舌肌与下颌舌骨肌之间（图4-6-14），同时发支支配茎突舌骨肌和舌骨舌肌。当舌下神经行至颏舌肌外侧，则分成终支致舌内肌和舌外肌。

舌的感觉分为一般感觉和味觉。舌前2/3一般感觉和味觉均由舌神经管理，味觉的神经纤维来自面神经的鼓索（图4-6-18）。舌神经行于翼外肌和腭帆张肌之间时，鼓索神经加入其中。舌神经行至翼内肌前下缘时，紧邻下颌第三磨牙远中和舌侧粘膜深面，此在拔除下颌阻生齿时易于伤及该神经。舌神经行至口底颏舌肌外侧时，与舌深动脉的分支伴行，穿过舌肌达舌尖和舌体的粘膜。舌后1/3的两侧一般感觉和味觉，由舌咽神经分出的舌支管理，而靠近中部则由迷走神经的会厌支管理（图4-6-18）。基于此，舌根的粘膜感觉较敏锐，在检查咽部时刺激了舌根，极易引起恶心和呕吐反射。

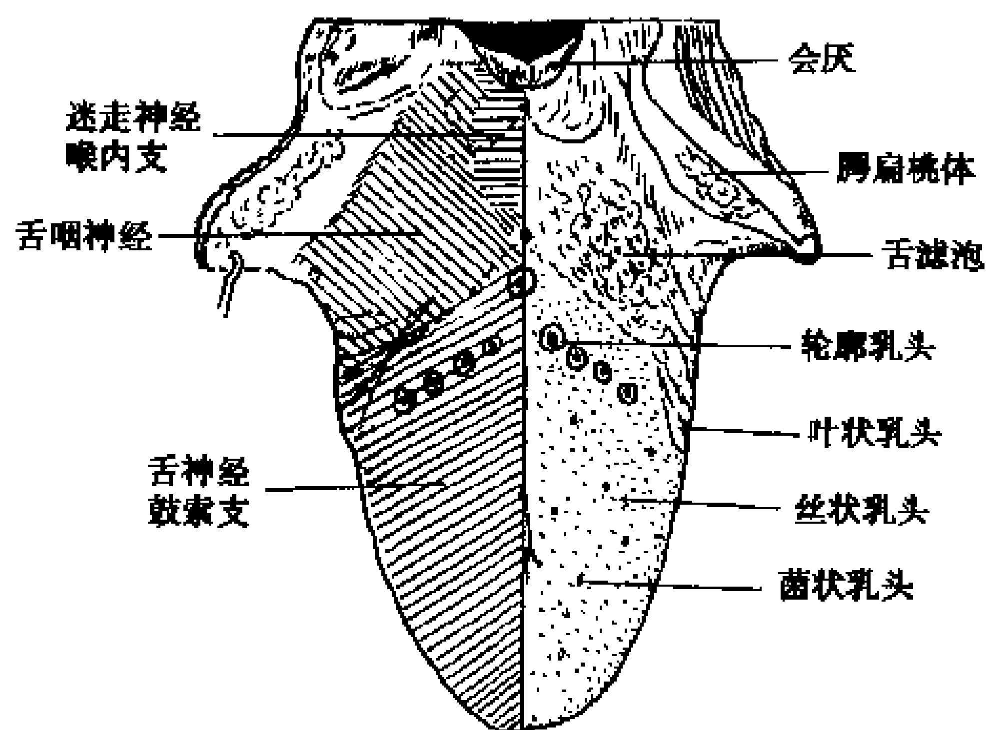


图4-6-18　舌背及舌的感觉神经分布区

第八节　舌　下　区

舌下区（sublingual region）的上界为舌和口底的粘膜，其底由下颌舌骨肌和舌骨舌肌构成，前方和两侧为下颌骨体的内面，后部终止于舌根。颏舌肌和颏舌骨肌将舌下区分为左右两半，二者间在舌系带深面彼此相通。该区的后端向后外通颌下区，在前部与两颏舌肌间夹持的一潜在缝隙相通连。由于该区的外侧壁为下颌体内侧面，故当下颌牙源性感染向舌侧扩散时，极易累及该区。

在该区内行走的血管、神经排列关系复杂，位于口底粘膜深面从两侧向中线有下列重要结构（图4-6-19）：

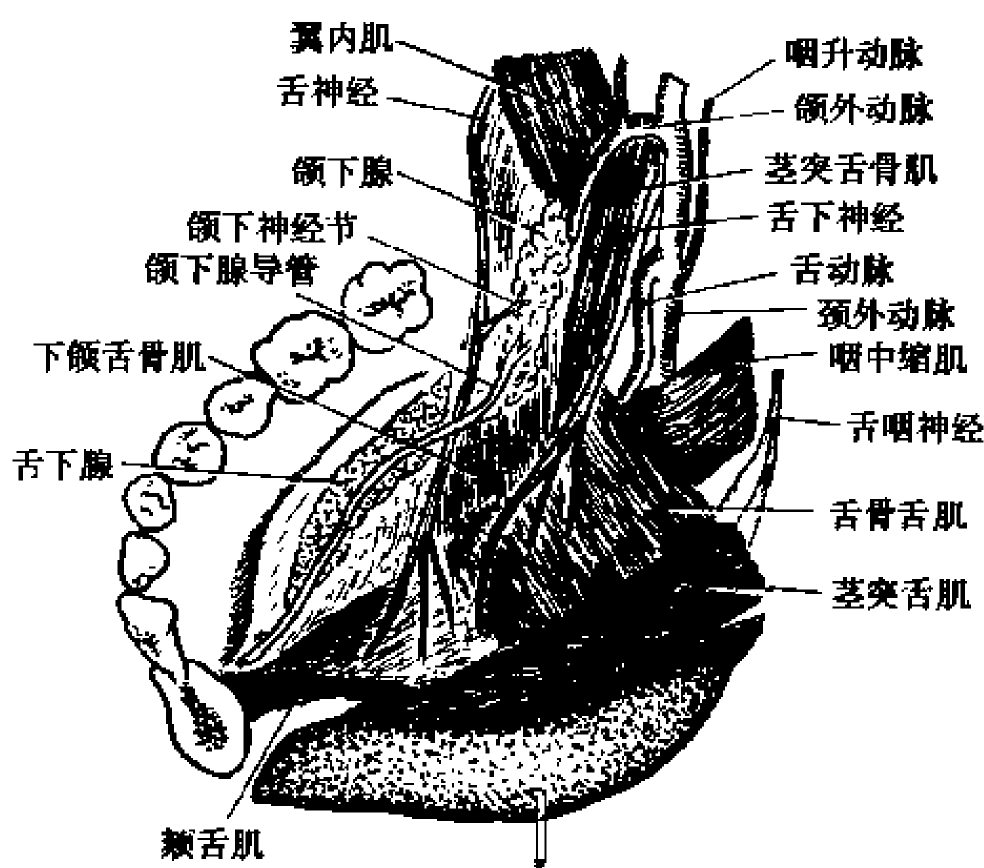


图4-6-19　舌下区

（一）舌下腺及下颌下腺深部

舌下腺及颌下腺深部（sublingual gland and the deep portion of the submandibular gland）　舌下腺形似杏核状，左右径较小，腺体约重3g，主要分泌粘液性唾液，腺体由疏松结缔组织包绕，外侧邻下颌骨体的舌下腺窝，腺体前端与对侧舌下腺邻接，后端与颌下腺深部相贴，内侧与颏舌肌之间有颌下腺导管、舌神经、舌下动脉和舌下神经之一段。

（二）下颌下腺导管及舌神经

颌下腺导管及舌神经（submandibular duct and lingual nerve）　下颌下腺导管始于颌下腺深叶前极，由后下外向前上内方向行进，贯穿舌下间隙，当行抵舌下腺内侧时，有舌下腺的大管与其相通，输运舌下腺分泌的唾液。颌下腺导管最后开口于舌下肉阜。由于下颌下腺导管开口处高于起始部，而且输送的唾液又较粘稠，因面运行缓慢的管内唾液，在某些诱因下，易形成导管内结石。当导管阻塞后，唾液在导管内淤积，形成囊肿，口底的肿胀可因进餐而加剧。

在舌骨舌肌前缘，相当于下颌第二磨牙舌侧的深面，舌神经从其上外转向下内，呈螺旋勾绕颌下

腺导管。故行口底的手术时，应注意这种交叉关系。舌神经行于颏舌肌外侧时，位于舌深静脉内侧和舌深动脉的外侧，最后分成终支穿入舌内。

（三）舌下神经及其伴行静脉

舌下神经及其伴行静脉（hypoglossal nerve and accompany vein） 舌下神经主要位于颌下三角内，仅在舌骨舌肌前缘露出少许，立即穿入舌内，发出分支支配舌内诸肌。舌下神经伴行静脉，由舌深静脉和舌下静脉在舌骨舌肌前缘汇合而成，向后伴行于舌下神经的下方，二者均位于舌骨舌肌浅面。单纯舌下腺摘除术时，一般不会显露舌下神经，并且该神经的表面还覆盖有一层筋膜。

（四）舌下动脉和舌下静脉

舌下动脉和舌下静脉（sublingual artery and sublingual vein） 舌下动脉和舌下静脉均行于颏舌肌、颏舌骨肌与舌下腺之间，动脉有分支达舌下腺。在口底前方左右舌下动脉存在吻合，并发细支达舌系带、下颌正中联合处和下颌切牙。静脉伴行在动脉下方，至舌骨舌肌前缘汇入舌下神经伴行静脉。舌下动脉供血范围及分布特点，在舌系带矫治术和下颌前部的正颌术，有其临床意义。

舌下区与颌下三角紧接相邻，两者间借舌骨舌肌和下颌舌骨肌分隔。但在两肌间（舌骨舌肌前缘和下颌舌骨肌后缘）存在一上宽下窄的缝隙，使两区域通连（图 4-6-20），缝隙中有颌下腺深部及其导管和舌下神经，其上方还有舌神经。当行颌下三角区域内的手术时，有可能牵拉该二肌间的缝隙进入舌下区内。因此，施行颌下三角内手术时，亦应注意舌下区内的解剖毗邻关系。

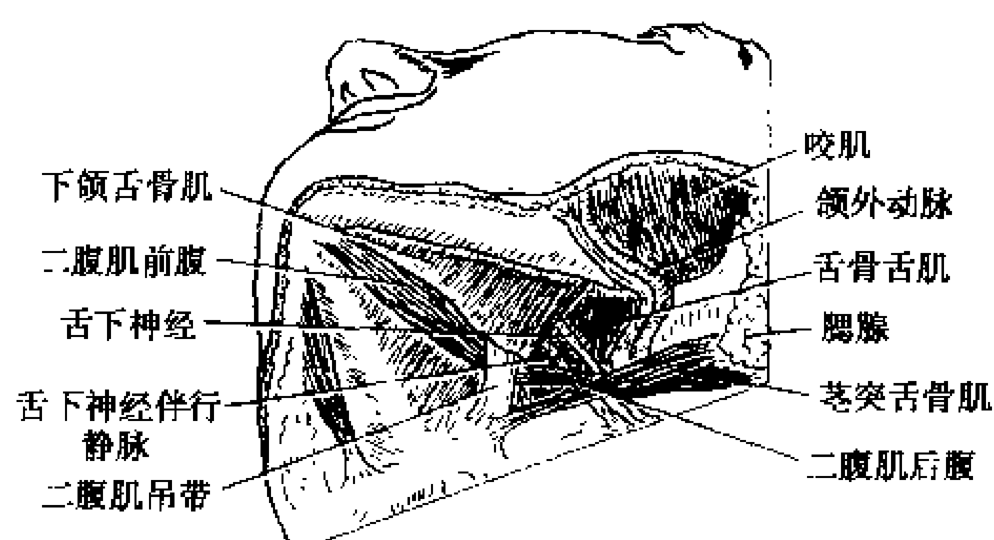


图 4-6-20 颌下三角与舌下区在下颌舌骨肌和舌骨舌肌之间通连

（杜昌连）

第九节 咽

咽不属于口腔的范围，但与口腔生理及口腔临床关系密切，因而在此一并描述。

咽（pharynx）（图 4-6-21）为漏斗形管道，上端宽阔，附于颅底，下端于第 6、7 颈椎体交界水平移行于食管。咽的前方自上而下通鼻腔、口腔和喉腔，后邻咽后间隙，两侧邻咽旁间隙（间隙内主要有颈内动、静脉及Ⅸ～Ⅻ对脑神经）。

（一）咽的分部

根据咽向前的通路，可将其分为上、中、下三部。上部称鼻咽部（位于咽穹与软腭之间）；中部

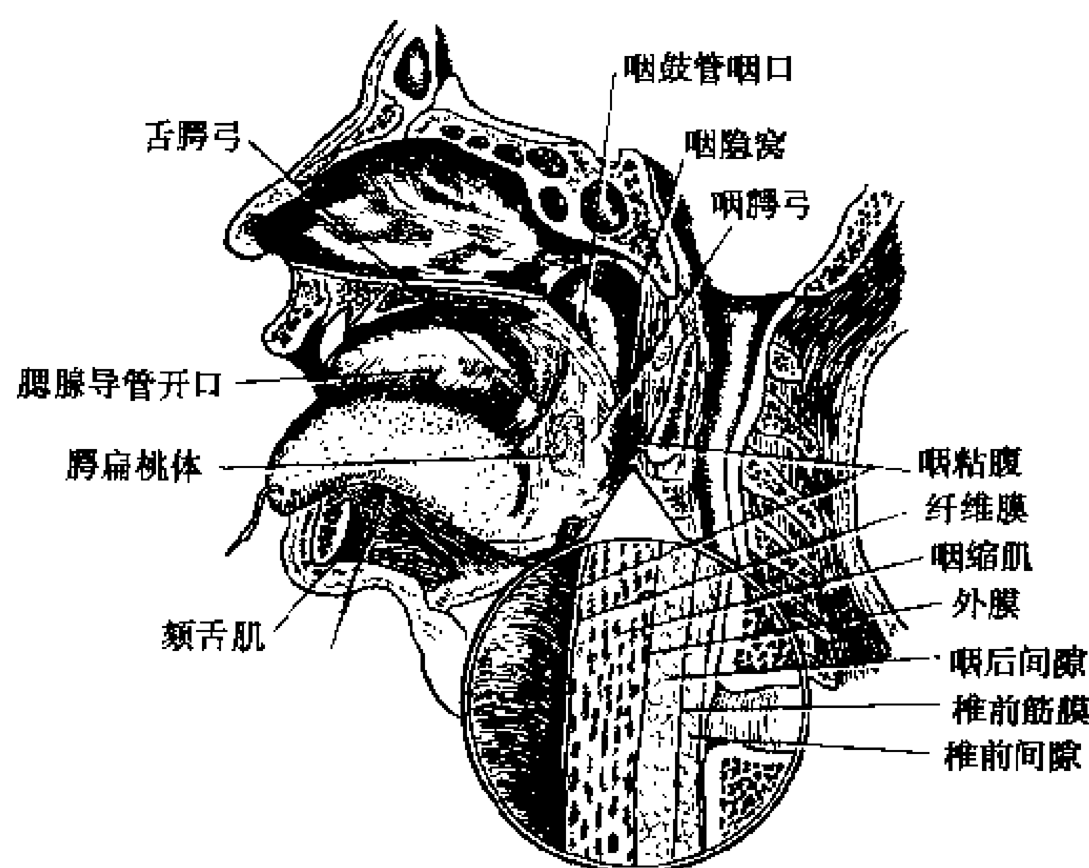


图 4-6-21 口腔、口咽部及咽后壁层次

称口咽部（位于咽门后方，软腭与喉口之间）；下部称喉咽部（位于喉口与喉的后方）。

（二）咽壁层次

咽壁自内向外分为粘膜、纤维膜、肌层和外膜四层：

1. 粘膜。

2. 纤维膜。

3. 肌层　咽肌由三对斜行的咽缩肌及三对纵行的咽提肌组成。咽缩肌包括咽上缩肌、咽中缩肌和咽下肌，两侧的咽缩肌止于咽后壁中的咽缝。咽缩肌收缩时使咽腔缩小。咽提肌包括茎突咽肌、咽腭肌、咽鼓管咽肌。咽提肌在咽缩肌内侧下行，收缩时上提咽、喉。

咽肌收缩除参与吞咽外，并与发音有关，二者均涉及腭咽闭合。腭咽闭合系指鼻咽部的咽腔缩小，与上提的软腭形成广泛而密切的接触，从而分隔鼻咽腔与口咽腔。因而腭咽闭合是言语时获得清晰语音的前提，也为吞咽初期避免食物进入鼻腔提供了保证。

4. 外膜　为咽筋膜，系颊筋膜的延续。

在咽后壁与椎前筋膜间即为咽后间隙。咽后壁组织瓣手术即在椎前筋膜之前进行，咽后瓣组织包括粘膜、咽纤维膜和咽上缩肌在内。

（三）咽的血管、淋巴管及神经

咽的血液主要由颈外动脉系通过咽升动脉、腭升动脉（起自颌外动脉）、腭降动脉（起自颌内动脉）供应。静脉血经咽静脉注入颈内静脉。咽的淋巴经咽后淋巴结注入颈深淋巴结。咽的神经支配来自咽神经丛，该丛由舌咽、迷走神经及颈交感干咽支组成。

上述主要血管神经皆循咽侧壁走行，故咽后壁组织瓣手术时不易伤及。

（皮　昕）

第七章　口腔颌面颈部蜂窝组织间隙及其通连

口腔颌面颈部蜂窝组织间隙系指位于筋膜间、筋膜与肌肉间、肌肉与骨膜间，以及骨膜与骨膜之间的潜在间隙。各间隙均为蜂窝组织所充满，并有血管、神经等穿行，某些间隙尚含有唾液腺及淋巴结。蜂窝组织伴随血管神经束，从一个间隙进入另一个间隙，使相邻的间隙彼此通连。间隙感染时，可局限于一个间隙，也可循上述途径或破坏邻近的组织由近及远波及一个或数个间隙，有时还可向下侵及纵隔，甚或向上进入颅内。因此，了解口腔颌面颈部蜂窝组织间隙的部位、内容及其互相通连关系，是正确诊断和治疗间隙感染的重要基础。

蜂窝组织间隙与筋膜间隙在解剖上并非同义名称，筋膜间隙系指间隙的周壁由深筋膜构成的蜂窝组织间隙，如腮腺间隙即是，故筋膜间隙是蜂窝组织间隙的一种类型，现将口腔颌面颈部蜂窝组织间隙及其通连分述如下，并就其中数个国内外目前尚存在争议的蜂窝组织间隙（如颊间隙、咬肌间隙和舌下间隙）略加详述。

第一节　眶下间隙

眶下间隙（infraorbital space）（图 4-7-1）位于眼眶前部的下方，上界眶下缘，下界上颌骨牙槽突，内界鼻侧缘，外以颧肌为界。以尖牙窝为中心的上颌骨前壁形成眶下间隙的底，浅面有面部表情肌（诸如尖牙肌、上唇方肌及颧肌等）覆盖。该间隙内有蜂窝组织及出入眶下孔的眶下神经、血管，有时还有眶下淋巴结。

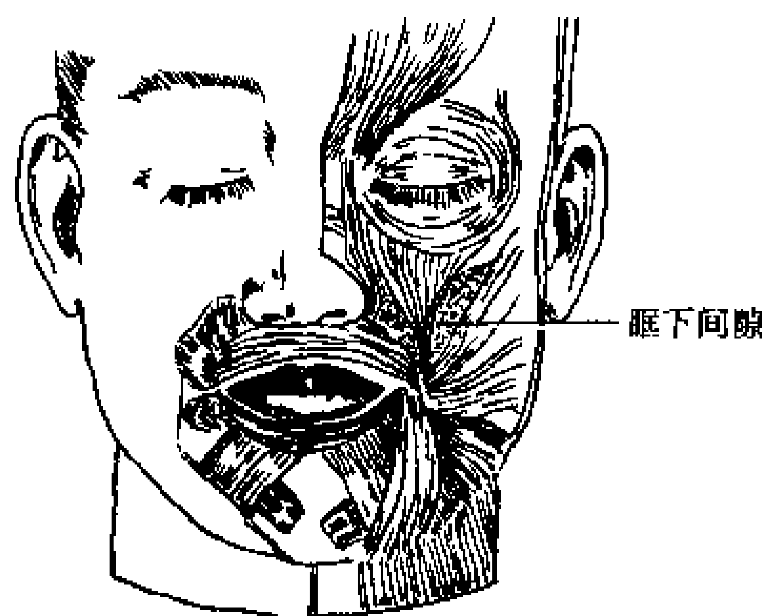


图 4-7-1　眶下间隙

眶下间隙邻近上颌前牙及前磨牙、鼻侧部及上唇，上述部位的化脓性炎症，可侵及眶下间隙。该间隙向后通颊间隙，并有面前静脉及颌外动脉经过，面前静脉连于内眦静脉经眼静脉与海绵窦相通，炎症可循此蔓延。

第二节　颊间隙

颊间隙（buccal space）（图 4-7-2）是一个名称既熟悉而位置又有争议的间隙，文献对其位置描述概括有三：① 颊间隙位于皮肤、浅筋膜与颊筋膜、颊肌之间；②位于皮肤与颊粘膜之间；③位于颊肌与咬肌之间。

（1）Gallia 和 Laskin 论及颊间隙位于皮肤、浅筋膜与颊筋膜、颊肌之间，上界颧弓，下界下颌骨下缘，后界为咬肌前缘，前界两者则有不同描述：Gallia 认为伸入至面部表情肌（诸如笑肌、颧大肌和上唇方肌）及其筋膜的深面；Laskin 则认为前界为颧大肌和三角肌的后缘。

（2）国内有关文献描述颊间隙位于颊部皮肤和颊粘膜之间，颊肌所在的部位：上界颧骨下缘，下界下颌骨下缘，前内侧界为由颧骨下缘至鼻唇沟经口角至下颌骨下缘的连线，其深面是颧肌与三角肌；后外侧界浅面相当于咬肌前缘，深面是翼下颌韧带。颊间隙由表及里由皮肤、皮下脂肪、筋膜、笑肌与颊肌、脂肪组织和颊粘膜所组成。间隙内有颌外动脉、面前静脉、面神经颊支、腮腺导管和脂肪组织。颊间隙间的脂肪组织与颞下及颞间隙间的脂肪组织相连。

（3）Elwood 和 Granite 叙述颊间隙位于颊肌与咬肌之间，略呈倒立的锥形，前界为咬肌前缘，后

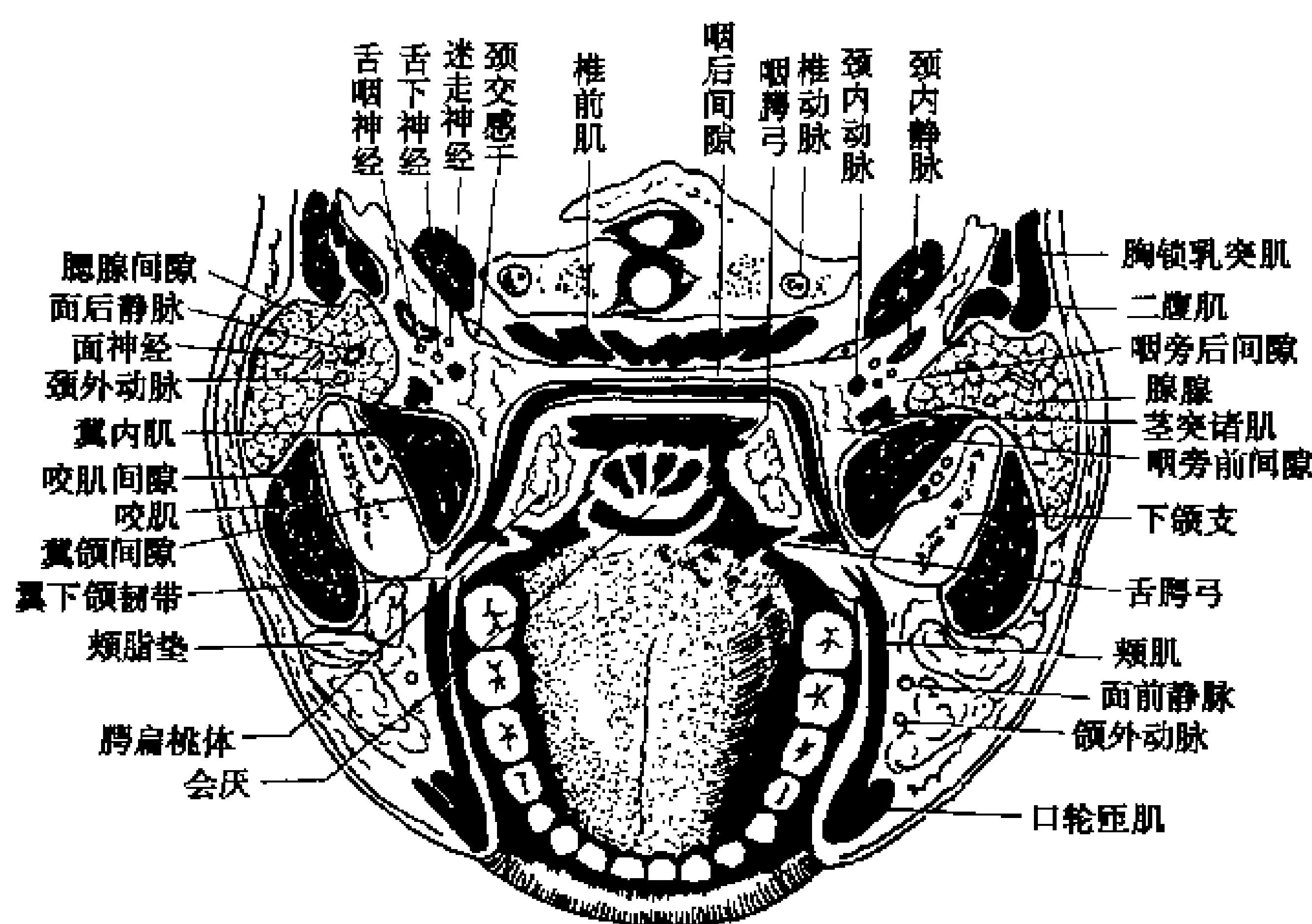


图 4-7-2　头部蜂窝组织间隙（平咬合面的水平切面）

界为下颌支前缘及颞肌前缘。间隙内有颊神经、颊动脉、面深静脉及脂肪组织。颊间隙与翼颌间隙、咬肌间隙、眶下间隙、颞下间隙及颞间隙等处的脂肪组织相连。

笔者认为：Gallia 描述颊间隙的前部伸至笑肌、颧大肌和上唇方肌的深面，而该处正是眶下间隙所在的部位，蜂窝组织间隙应是位置和境界明确，互不相混，因而此种描述欠妥。Laskin 和上述国内有关文献叙述由皮肤、浅筋膜或单独由皮肤组成颊间隙的外侧壁，这在间隙解剖中是罕见的。Elwood 和 Granite 对颊间隙描述，既有明确的解剖位和境界，又有具体的内容和交通，因而此处称为颊间隙，似较上述数处为宜。颊间隙与翼颌间隙、咬肌间隙、眶下间隙、颞下间隙及颞间隙等处的脂肪组织相连，成为感染相互扩散的途径。颊间隙与磨牙邻近，磨牙根尖的炎症可侵入颊间隙。

第三节　咬 肌 间 隙

咬肌间隙（masseteric space）（图 4-7-2）又称咬肌下间隙（submassteric space）或咬肌下颌间隙（masster-mandbibular space），虽然咬肌间隙蜂窝组织炎在临床上较为常见，但咬肌间隙是否存在至今仍有两种截然相反的描述：一种描述认为存在咬肌间隙，另一种则不承认其存在。

1984 年 Bronsby-Zachary 首先论及咬肌间隙为位于咬肌与下颌支之间的狭窄间隙，在咬肌中部和深部附丽之间向上后方延伸。间隙前邻磨牙后区粘膜，后界腮腺。其后 Mac Dougll（1955）在对尸体进行咬肌的 X 射线对比剂（硫酸钡糊剂）注射造影时，发现咬肌的上、下附着处均坚实而致密，仅在下颌支中份咬肌的上、下附着处较为疏松。其后国内有关文献对咬肌间隙的描述，基本与 Bronsby-Zachary 的论述相似而有所修改，即咬肌间隙位于咬肌与下颌支外侧骨壁之间，上界颧弓下缘，下界下颌骨下缘，前界咬肌前缘，后界下颌支后缘。但与上述持相反意见者认为，咬肌与下颌支之间无间隙存在，如：Warwick 等在其名著格氏解剖学（Grays Anatomy）中描述咬肌浅深两层纤维均连续附着于下颌支外侧面，未见描述有咬肌间隙存在。高绍璞等（1993）通过 30 侧头部进行间隙解剖，亦证明咬肌与下颌支之间无间隙存在，但在咬肌各肌层之间，存在不等量的蜂窝组织，因而认为存在咬肌肌层间蜂窝组织间隙。

笔者认为，由于各家研究方法不同，资料来源各异，咬肌间隙是否存在，有待进一步探讨。虽然咬肌间隙存在与否尚无定论，但不影响临床对咬肌下炎症的诊治，因为炎症既可发生在间隙内，亦可发生于非间隙部位。但上述国内有关文献对咬肌间隙上界颧弓下缘、下界下颌骨下缘、前界咬肌前缘和后界下颌支后缘的描述，易使读者误解在咬肌与下颌支间存在一个范围较为广阔的潜在间隙，则是

不符合实际情况的。根据目前大多数资料仍倾向于存在咬肌间隙，间隙感染多来自下颌第三磨牙。咬肌间隙与翼颌、颊、颞及颞下诸间隙相连通。

第四节 翼颌间隙

翼颌间隙（pterygomandibular space）（图 4-7-2，3）或称翼下颌间隙，位于下颌支与翼内肌之间。前为颞肌及颊肌，借颊肌与口腔分隔，后为腮腺，上界翼外肌下缘，下以翼内肌附丽于下颌支处为界。该间隙的额切面呈一底朝上、尖向下的三角形。间隙内主要有舌神经、下牙槽神经及下牙槽动、静脉通过。间隙内的蜂窝组织向上与颞下间隙及颞间隙通连，向前通颊间隙，向下与舌下、颌下间隙相通，向后与咽旁间隙连通，向外通咬肌间隙。翼颌间隙尚可经颅底有关血管神经通入颅内。

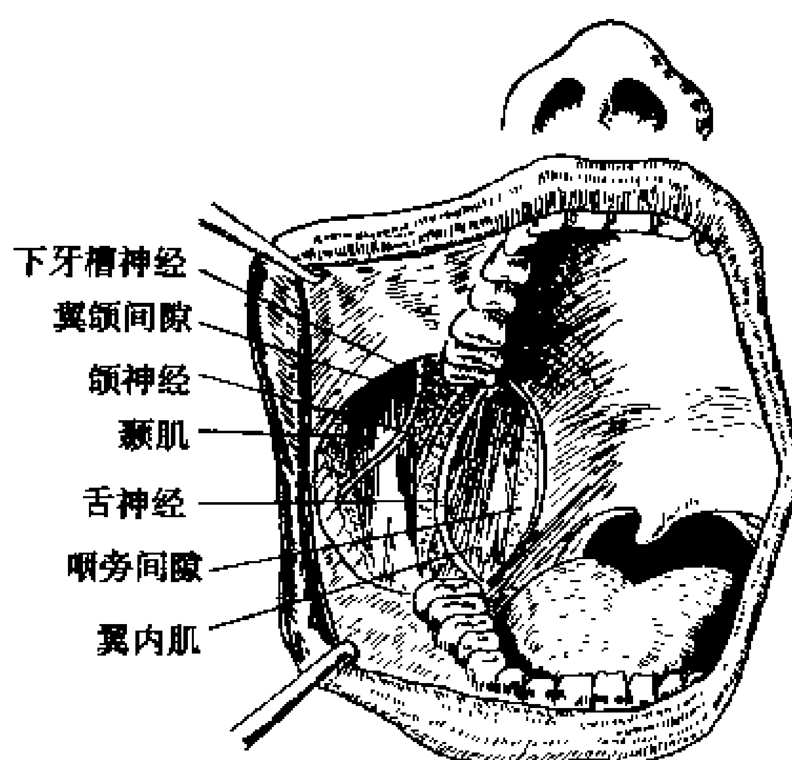


图 4-7-3 翼颌间隙及咽旁间隙

第五节 颞下间隙

颞下间隙（infratemporal space）（图 4-7-4）位于翼颌间隙的上方。前界上颌骨的后面，后界为腮腺深叶，内界蝶骨翼外板，外界下颌支上份及颧弓，上界为蝶骨大翼的颞下面和颞下嵴，下以翼外肌下缘平面为界。此间隙在解剖上有下列二特点：①颞下间隙处于颌面深部诸间隙的中央；②间隙中有翼丛、颌内动脉及其分支和上、下颌神经的分支通过。间隙中的蜂窝组织伴随上述血管神经伸入邻近诸间隙，使颞下间隙与颞间隙、翼颌间隙、颊间隙、翼腭间隙及咽旁间隙相通，并借眶下裂与眶内、经卵圆孔和棘孔与颅内通连，借翼丛与海绵窦相通。因此颞下间隙的感染很少单独存在，常与相邻间隙感染同时存在。

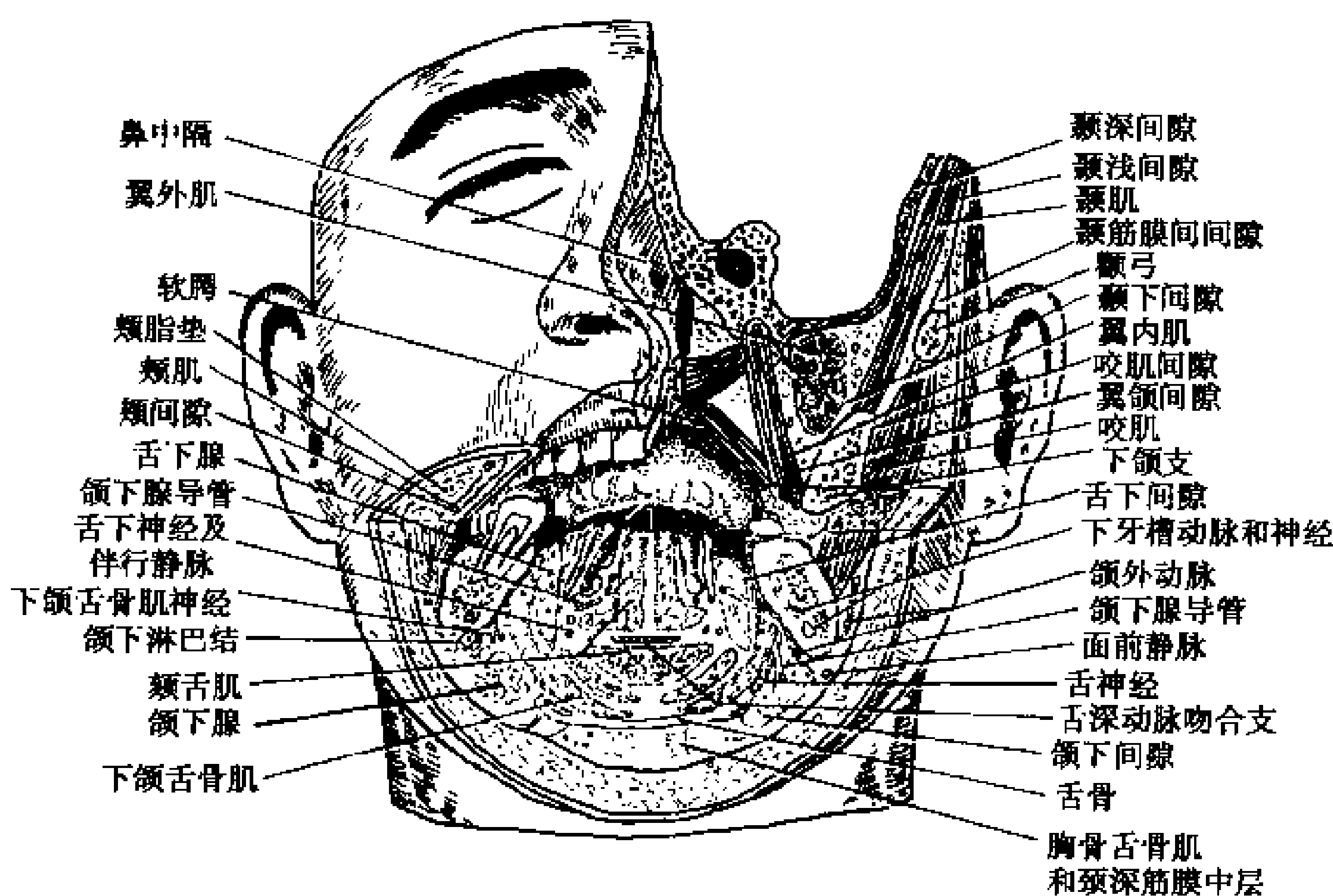


图 4-7-4 颌面部蜂窝组织间隙

第六节 颞间隙

颞间隙（temporal space）（图 4-7-4）位于颞

区，藉颧弓和颞下嵴的平面与颞下间隙分界。颞间隙可分为二部，即颞浅间隙和颞深间隙：

1. 颞浅间隙　位于颞深筋膜与颞肌之间。

2. 颞深间隙　位于颞肌与颞窝之间。

颞间隙的解剖结构特点是：①颞深筋膜致密；②颞肌坚厚；③颞窝骨质以颞鳞处最薄，其内、外骨板间之板障很少。因此，颞部脓肿形成后，难以自行穿破，脓液过久积沉于颞鳞表面，压迫骨皮质，使其坏死，发生骨髓炎，感染由此可直接向颅内或通过邻近脑膜的血管蔓延，导致脑膜炎、脑脓肿等并发症。颞间隙与颊、咬肌、翼颌及颞下诸间隙相通。

第七节　腮腺间隙

腮腺间隙（parotid space）（图 4-7-2）位于腮腺鞘内，该间隙为腮腺及通行于腺体内的血管、神经及淋巴结所充满。腮腺间隙内侧面未封闭，可直接通咽旁前间隙和翼颌间隙。

第八节　咽旁间隙

咽旁间隙（parapharyngeal space）（图 4-7-2）或称咽侧间隙、翼咽或咽翼间隙等。它位于翼内肌、腮腺深叶与咽侧壁之间，呈倒立的锥体形，上达颅底，下至舌骨平面。前界翼下颌韧带，后界椎前筋膜的外侧份。舌骨舌肌将它与颌下腺及其鞘分开。咽旁间隙由茎突及茎突诸肌将其分为前后两部：前部称咽旁前间隙（或称茎突前间隙）；后部称咽旁后间隙（或称茎突后间隙）。

1. 咽旁前间隙　较小，内含蜂窝组织，隔咽上缩肌与腭扁桃体相邻。腭扁桃体周围脓肿可向外直接穿破咽侧壁，进入咽旁前间隙。

2. 咽旁后间隙　较大，内有颈内动、静脉及Ⅸ～Ⅻ对脑神经和颈深上淋巴结，手术时应避免伤及上述重要血管神经。

咽旁间隙与翼颌、颞下、舌下、颌下、腮腺与咽后诸间隙相通，血管神经束上通颅，下经内脏旁间隙等连通纵隔，成为炎症蔓延的途径。

第九节　翼腭间隙

翼腭间隙（ptergopalatine space）（图 4-7-5）或称翼腭窝，位于眶尖的下方，颞下窝的内侧，为一伸长的三角形间隙。前界上颌骨体，后界蝶骨翼突，上为蝶骨大翼，内以腭骨垂直板为界。翼腭间隙内主要有上颌神经、蝶腭神经节、颌内动脉的第三段及其分支。翼腭间隙向前经眶下裂通眼眶，向内经蝶腭孔通鼻腔，向外经翼上颌裂连通颞下间隙，向下经翼腭管通口腔，向后上经圆孔通颅腔。

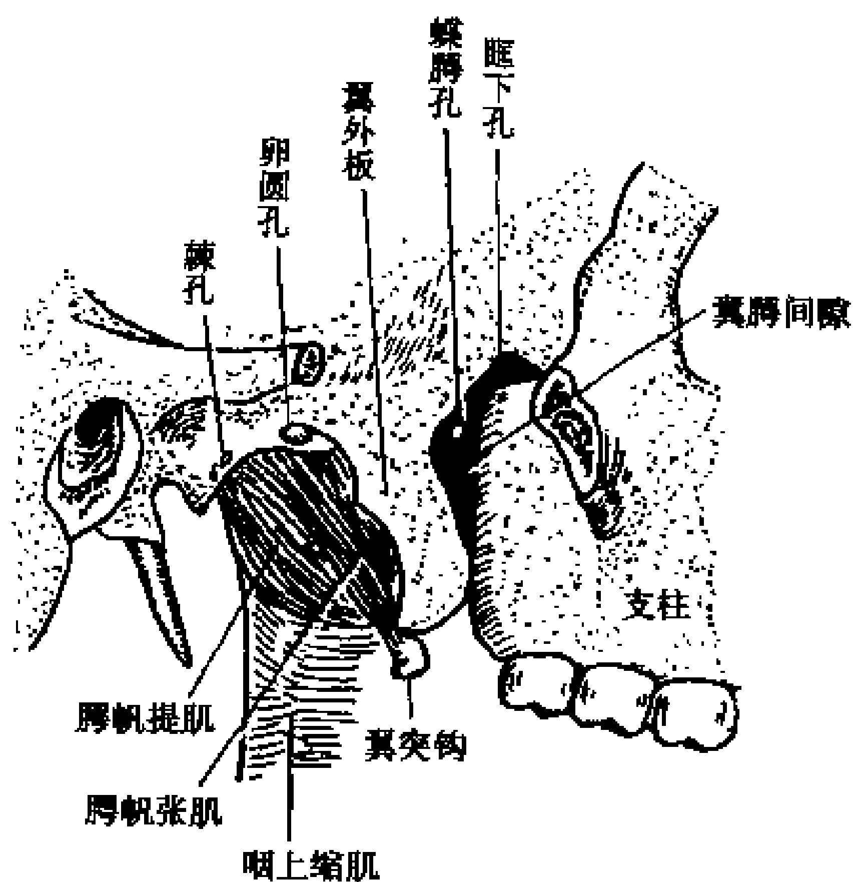


图 4-7-5　翼腭间隙

第十节　舌下间隙

舌下间隙（sublingual space）（图 4-7-4）在解剖上极为复杂，不同的学者对其作出不同的描述：通称的舌下间隙呈马蹄铁形，上界为口底粘膜，下界为下颌舌骨肌及舌骨舌肌，前外侧界为下颌舌骨线以上的下颌骨体内侧面骨壁，后界止于舌根。舌下间隙被颏舌肌及颏舌骨肌平分为左右对称的二部分，该二部分亦称颌舌沟间隙，二者在舌系带深面相交通。舌下间隙内有舌下腺、颌下腺深部及其导管、舌神经、舌下神经及舌下动、静脉等。舌下间隙向后通颌下间隙及颏舌肌间间隙，往后上通翼颌间隙，向后内通咽旁间隙。由于下颌前牙及第一前磨牙的根尖位于下颌舌骨线的上方，因此，上述诸牙的牙源性感染，若破坏下颌骨的舌侧骨板，则进入舌下间隙。

Granite 认为上述通称的舌下间隙的内侧界为舌中缝或舌中隔，后界止于舌骨。Dingman 将舌下间隙分为浅、深两部：浅部位于下颌舌骨肌和颏舌

骨肌之间；深部在颏舌骨肌和颏舌肌之间。Carr将舌下间隙分为上、下颏舌骨肌间隙。

笔者认为：广义的舌下间隙应包括舌体和口底粘膜以下、下颌舌骨肌以上和下颌骨以内所有蜂窝组织间隙，亦即包含上述通称的舌下间隙及颏舌骨肌上下间隙和颏舌骨肌间间隙。以舌骨舌肌为界，将上述广义的舌下间隙分为浅、深两部：浅部即通称的舌下间隙，位于舌骨舌肌浅面；深部位于舌骨舌肌深面，包括颏舌骨肌上间隙、颏舌骨肌下间隙和颏舌骨肌间间隙。鉴于上述通称的舌下间隙所占体积最大，几乎包含所有广义的舌下间隙的内容，加之临床舌下间隙感染多发生在此处，故通称的舌下间隙仍专指舌下间隙，位于舌下的其他间隙，则分别称为颏舌骨肌上、下间隙和颏舌骨肌间间隙。上述Granite描述舌中缝或舌中隔为内侧界，将舌下间隙分为左右两部，易使读者误解将舌的一半列入舌下间隙；Dingman虽将舌下间隙分为浅、深两部，但其深部未将颏舌骨肌间间隙列入；Carr将舌下间隙分为上、下颏舌骨肌间隙，而遗漏了颏舌骨肌间间隙和位于舌骨舌肌浅面通称的舌下间隙，均为不足之处。

第十一节 舌深部间隙

舌深部间隙系指位于舌根部舌肌之间的间隙，包括颏舌肌间间隙和颏舌肌-舌骨舌肌间间隙。

1. 颏舌肌间间隙（图4-7-4） 位于左右颏舌肌之间。该间隙正中矢状剖面呈扇形，额状剖面呈长条形，内含蜂窝组织。该间隙上界为舌中隔，下界颏舌骨肌，向前通舌下间隙。

2. 颏舌肌-舌骨舌肌间间隙 位于颏舌肌与舌骨舌肌之间，左右各一，间隙内除蜂窝组织外，尚有舌动脉通行。该间隙向前通舌下间隙。

第十二节 颌下间隙

颌下间隙(submandibular space)(图1-7-4)：主要位于颌下三角内，由颈深筋膜浅层在颌下腺处分为浅、深两层所形成。浅、深二层向上分别附丽于下颌骨下缘和下颌舌骨线。因此，颌下间隙的上界较颌下三角为高。深层筋膜在下颌舌骨肌与舌骨舌肌的裂隙处较为疏松，颌下间隙借此与舌下间隙相通。颌下间隙内含有颌下腺、颌下淋巴结、面前静脉及颌外动脉。颌下间隙与舌下、颏下、翼颌及咽旁诸间隙相交通。由于下颌磨牙及下颌第二前磨牙的根尖多位于下颌舌骨线的下方，因此，上述诸牙根尖的炎症，可穿破下颌骨舌侧骨板，侵入颌下间隙。

第十三节 颏下间隙

颏下间隙（submental space）上界下颌骨正中联合，下界舌骨，两侧以二腹肌前腹为界。下颌舌骨肌形成此间隙的底，借此与舌下间隙分隔，颈深筋膜浅层形成此间隙的顶，该间隙内主要有颏下淋巴结。因下颌舌骨肌在下颌体前部的附着处位于下颌前牙及第一前磨牙根尖之下，故颏下间隙牙源性感染较少，但颏下淋巴结收集下唇中部、颏部、下颌前牙及舌尖等处的淋巴，上述部位的感染可侵及颏下淋巴结，故腺源性间隙感染较多见。

第十四节 内脏周围间隙

内脏周围间隙包括咽旁间隙、内脏旁间隙、气管前间隙、咽后间隙及食管后间隙等。

1. 咽旁间隙（图4-7-2）：见前述。

2. 内脏旁间隙：为咽旁间隙向下的延续，该间隙前连气管前间隙，后通食管后间隙。

3. 气管前间隙（图4-7-6）：为颈脏器筋膜脏、壁两层在气管前方围成的潜在间隙，内含淋巴结及

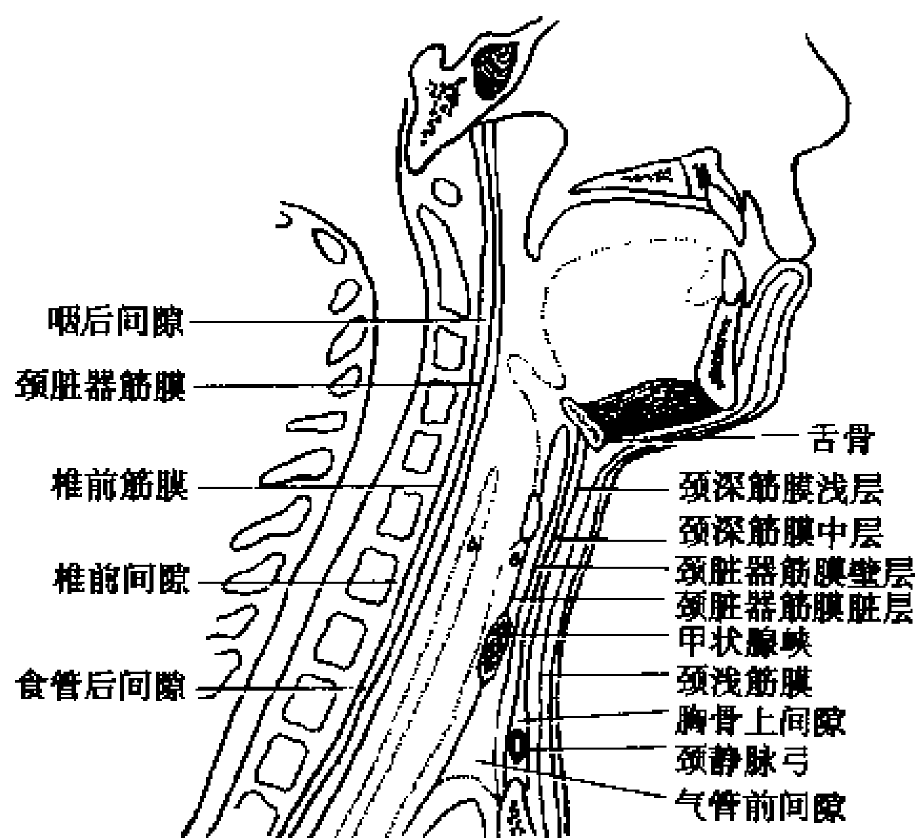


图4-7-6 颈筋膜及颈筋膜间隙（矢状切面）

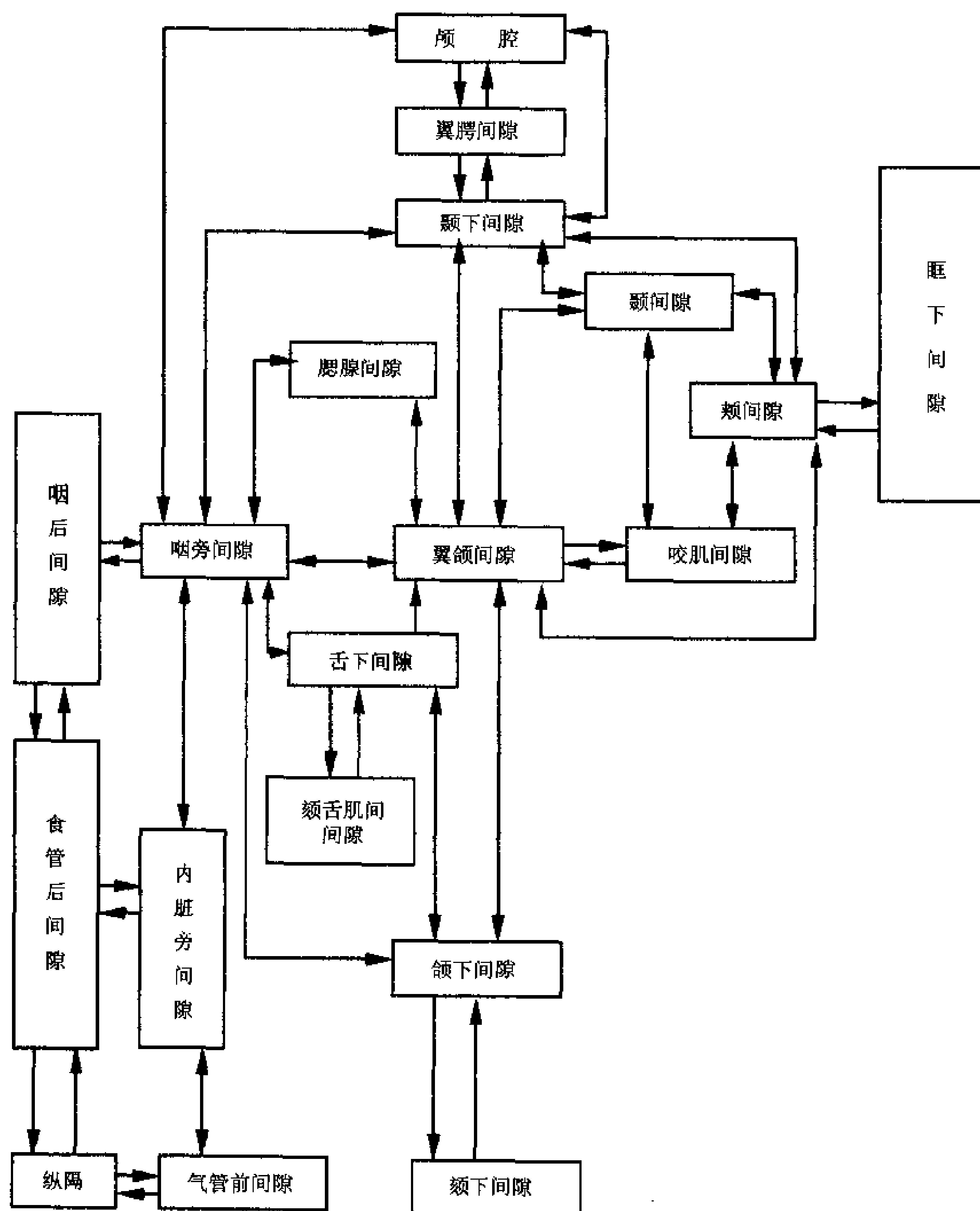
血管等。此间隙向下通前纵隔，该间隙内的感染，可沿气管和颈鞘的前面蔓延至前纵隔；前纵隔的气肿亦可上行扩散至颈部。

4. 咽后间隙（图 4-7-2）：位于咽后壁与椎前筋膜之间，该间隙上起颅底；下通食管后间隙；外侧以颈鞘为界。咽后间隙感染因易于扩散至纵隔而特别危险，故又称“危险地带”。

5. 食管后间隙（图 4-7-6）：为咽后间隙向下的延续。

6. 椎前间隙（图 4-7-6）：位于椎前筋膜与椎骨骨膜之间。

附：头颈部蜂窝组织间隙通连示意图



（皮　昕）

第八章　颈前外侧区应用解剖

第一节　颈前外侧区的范围及分区

一、颈部的范围及分区

颈部上界为下颌骨下缘，颞乳突，上项线及枕外隆突的连线。下界为胸骨颈静脉切迹、锁骨、肩峰和第7颈椎横突的连线。颈部以斜方肌前缘为界分为颈前部和颈后部（项部）。与口腔颌面外科临床有密切关系的是颈前部，即颈前外侧部。此部又以胸锁乳突肌的前、后缘为界分为颈前三角。胸锁乳突肌区及颈后三角。并被二腹肌和肩胛舌骨肌分为6个小三角，即颏下三角、颌下三角、肌三角、颈动脉三角、锁骨上三角（肩胛舌骨肌锁骨三角）和枕三角（肩胛舌骨肌斜方肌三角）（图4-8-1）。

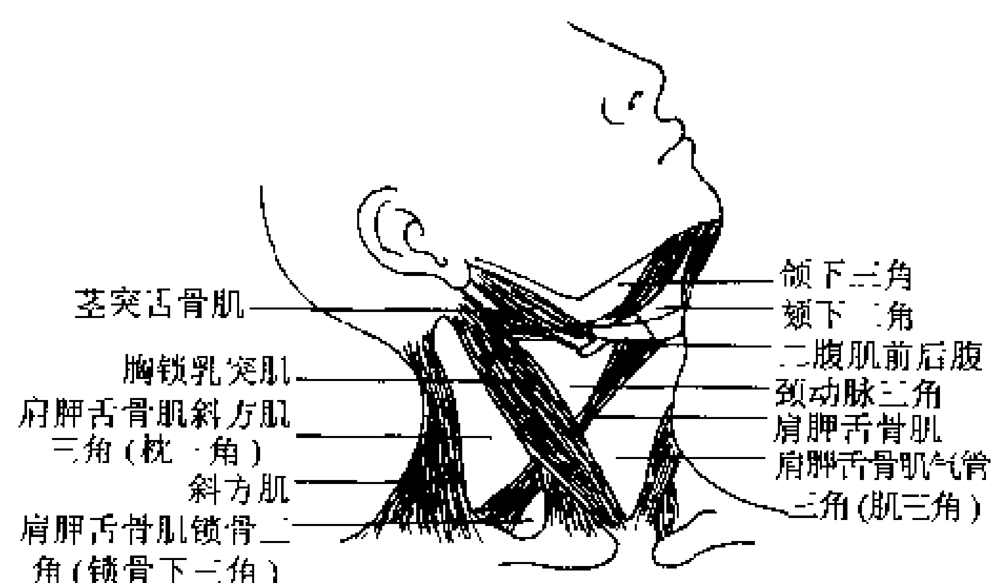


图 4-8-1　颈部分区

二、颈部的体表标志

在颈部可以看到或扪到一些具有临床意义的体表标志（图4-8-2）。

（一）舌骨的体表标志

舌骨位于颈前区的软组织内，高度相当于第3颈椎平面。下颌骨体的下方，呈马蹄形、中份为舌骨体，两侧伸出的突起为舌骨大角，可在颈前部皮下扪及。舌动脉约平舌骨大角平面由颈外动脉分出，甲状腺上动脉约位于舌骨大角稍下方起于颈外

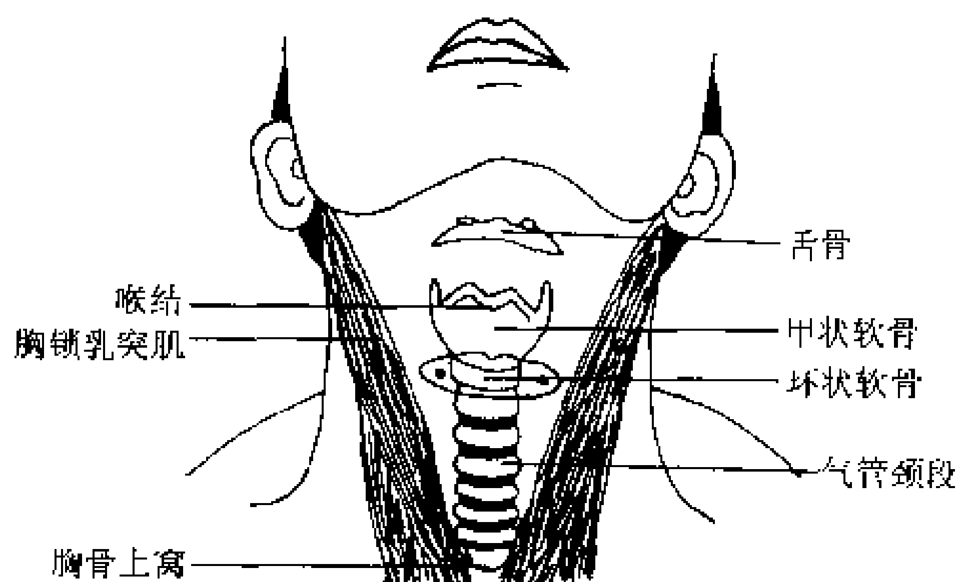


图 4-8-2　颈部的体表标志

动脉，因此舌骨大角是寻找或结扎舌动脉的重要标志，也是颈外动脉结扎的常用标志。舌骨可随吞咽活动，可于颈前部扪及动度。

（二）甲状软骨的体表标志

甲状软骨位于舌骨下方，较舌骨宽而扁，成年男性在甲状软骨的前上部形成明显的喉结，喉结上缘有甲状软骨切迹，可在舌骨下方扪及甲状软骨。颈总动脉约平甲状软骨上缘分为颈内、颈外动脉，此为寻找颈内外动脉重要的标志之一。

（三）环状软骨的体表标志

环状软骨位于甲状软骨的下方，相当于第6颈椎平面。咽、喉与气管均在此高度连接，甲状软骨下缘与环状软骨弓之间有环甲膜，为紧急的上呼吸道梗阻行环甲膜穿刺的部位。在环状软骨两侧，相当于胸锁乳突肌前缘中点，颈总动脉在颈动脉结节前方经过，为临床上紧急压迫颈总动脉的暂时止血的部位。

（四）气管颈段的体表标志

气管颈段可于环状软骨下缘与胸骨颈静脉切迹之间扪及，有6～8个气管软骨环，正常位于舌骨下区下部的正中，其位置可受头的俯仰及转动而改变。故气管切开术应使头后仰正中位，能较清楚扪及气管环而有利气管的切开。

（五）胸锁乳突肌的体表标志

胸锁乳突肌为颈侧部的重要肌性标志，可于颈外侧部明显扪及，头转向对侧时该肌更为明显，该肌前后缘作为颈部分区的境界，并覆盖颈部主要的

大血管及神经，为颈部一些手术的切口的重要标志，如颈外动脉结扎术，颈丛神经阻滞麻醉等均以胸锁乳突肌的前后缘为标志进行。

第二节　颈前外侧区的肌肉

颈部肌分为颈浅肌、颈中肌和颈深肌三群。本节叙述与口腔颌面外科临床有密切关系的肌肉。

（一）颈阔肌（platysma muscle）

为一宽而薄的长方形肌、位于颈前外侧部的皮下，起于胸大肌和三角肌的筋膜，越锁骨，斜向上内行。前部纤维在颏联合下方与对侧的颈阔肌相交，向上止于下颌骨体的下缘。后部纤维越过下颌骨及咬肌的下后部，附着于面下部的皮肤和皮下组织。许多肌纤维与口角附近和口下部的表情肌相融合。此肌为颌下切口和颈部切口深度的重要解剖标志。该肌变异较大，可一侧或双侧缺如。其作用为协助降下颌、牵引下唇及口角向下。

（二）胸锁乳突肌（sternocleidomastoid muscle）

位于颈侧部，为颈部外科的重要肌性标志。颈部的重要神经血管皆位于该肌深面。胸锁乳突肌呈长条形，中部厚面窄，两端薄而宽；被颈阔肌覆盖，起端有两头，内侧头（胸骨头）以圆形腱起于胸骨柄前面的上部，行向上外后。外侧头（锁骨头）扁面宽，起于锁骨内侧1/3的上面。二头上行时，锁骨头位于胸骨头的后方，在颈中部之下，二头融合，形成圆条形肌腹，继而行向上后，止于乳突外侧面及上项线的外侧半或外侧2/3。该肌由副神经支配，其血供上份为枕动脉分支，中部为甲状腺上动脉分支和颈外动脉发出的小支供给，下部为甲状颈干和颈横动脉的分支供给。作用为一侧收缩，使头偏向本侧，并转向对侧而仰面。双侧同时收缩、屈颈使头向前。若脊柱颈段固定，两侧同时收缩，则使头后仰。仰卧时，两侧收缩，则抬头。若头固定，深吸气时则上提胸廓。

（三）肩胛舌骨肌（omohylid muscle）

位于颈阔肌深面，大部分被胸锁乳突肌遮盖。为细长的带状肌，下腹起于肩胛骨上缘，纤维向前上行，在胸锁乳突肌深面止于中间腱。上腹由中间腱起始紧靠胸骨舌骨肌的外缘，几成直线向上，在胸骨舌骨肌止点之外侧止于舌骨下缘。此肌中间腱的长度和形状变化较大，通常位于颈内静脉附近，正对环状软骨弓处。借筋膜吊带附着于胸骨柄、第一肋软骨和锁骨。

（四）胸骨舌骨肌（sternohyoid muscle）

位于颈正中线两侧，肩胛舌骨肌内侧。为薄而窄的带状肌，起于胸骨柄的上后部及锁骨内端的后面。肌束行向上内，止于舌骨体下缘。两侧胸骨舌骨肌之间有较宽的间隙。

（五）胸骨甲状肌（sternothyroid muscle）

位于胸骨舌骨肌深面，紧邻甲状腺浅面，较宽而短。起自胸骨柄的后面和第一肋软骨的边缘，止于甲状软骨的斜线。两侧胸骨甲状肌在下方彼此靠近，向上则逐渐分开。

（六）甲状舌骨肌（thyrohyoid muscle）

呈四边形，起于甲状软骨板的斜线，向上止于舌骨大角的下缘和邻接舌骨大角的舌骨体。

（七）二腹肌（digastric muscle）

位于颈阔肌深面，是颈上部的重要解剖标志。由前后二腹组成，后腹较长，起于颞骨乳突切迹，向下前行。前腹较短，起于下颌骨的二腹肌凹，行向下后。二腹合于中间腱。此腱借颈深筋膜构成的吊带系于舌骨大角和舌骨体侧面。该肌前后二腹构成颌下三角的前下界和后下界，为颌下三角区手术的重要解剖标志。双侧二腹肌前腹和舌骨体构成颏下三角，为颈前三角的一部分。

（八）茎突舌骨肌（stylohyoid muscle）

肌束细而长，位于二腹肌后腹的上缘。起于茎突后面，止于舌骨体与舌骨大角连接处。在近止点处、常被二腺肌中间腱穿过。

（九）下颌舌骨肌（mylohyoid muscle）

位于二腺肌前腹的上方，为三角形扁肌。起自下颌骨内侧面的下颌舌骨线，后份纤维向内下行，止于舌骨体，中份和前份纤维止于正中纤维缝。两侧下颌舌骨参与形成肌性口底。该肌构成颌下间隙的顶和舌下间隙的底。也是口底的重要肌性标志。

（十）颏舌骨肌（geniohyoid muscle）

位于下颌舌骨肌上方。起自于颌骨颏联合后面的颏下棘，向下后行，止于舌骨体前面，并与对侧同名肌相接或融合。

（十一）前斜角肌（anterior scalenus muscle）

位于胸锁乳突肌深面，起自第3～6颈椎横突前结节，止于第一肋骨内缘的斜角肌结节和邻近的肋骨上面。在胸锁乳突肌与前斜角肌之间有颈内静

脉、膈神经。该肌下半部的浅面自上而下有颈横动脉，肩胛上动脉及锁骨下静脉。外后侧有臂丛及锁骨下动脉第三段。内后侧有胸膜顶，内侧有锁骨下动脉第一段及胸导管。该肌为颈淋巴清扫术底界的重要肌性标志。

（十二）**斜方肌**（trapezius muscle）

该肌位于颈后外部和背上部。为三角形阔肌，左右两侧合成斜方形。起于上项线内1/3和枕外隆凸，项韧带及胸椎棘突及棘上韧带，止于锁骨外侧1/3，肩峰及肩胛冈上下缘。其前缘作为颈前后部的分界线，也是颈淋巴清扫术的后界。该肌的主要血供来源于颈横动脉，由副神经支配。临床常用带颈横动静脉（或颈外静脉）的斜方肌肌皮瓣以整复口腔颌面部的缺损畸形。

第三节 颈前外侧区的动脉和静脉

一、颈部动脉

头颈部血循环十分丰富，其血供来源于颈总动脉和锁骨下动脉。与口腔颌面部关系密切的为颈外动脉及其分支。颈总动脉在颈部分为颈内、颈外动脉。颈内动脉分布于脑、眼及额部。颈外动脉是颈前外侧部、口腔颌面部和颅部的主要血供来源。

（一）**颈总动脉**（common carotid artery）

右侧颈总动脉起于无名动脉，左侧颈总动脉起自主动脉弓。经胸锁关节深面上行，在甲状软骨上缘平面分为颈内动脉和颈外动脉。在颈总动脉分叉处或颈内动脉起始处的膨大部分称为颈动脉窦，窦壁有特殊感觉神经末梢，能因压力反射而调节血压，称为压力感觉器，在颈部手术中注意保护，不可重压，或用普鲁卡因作局部封闭，以免发生颈动脉窦综合征。在颈总动脉分叉处的后壁有颈动脉体，为化学感觉器，由特殊细胞构成，以结缔组织连于动脉分叉处的后壁。当血中二氧化碳浓度升高时，能反射性地使呼吸加快加深，该处可发生颈动脉体瘤。由于解剖部位特殊，手术难度较大，且存在一定危险性。

颈总动脉的内侧有气管、喉及甲状腺。外侧有颈内静脉、后外侧有迷走神经，后方有椎前肌和斜角肌。浅面除皮肤和颈阔肌外，下段被胸锁乳突肌和部分舌骨下肌群覆盖。上段位置较浅，是测脉和颈动脉穿刺造影的部位。颈总动脉，颈内动脉、颈外动脉、颈内静脉及迷走神经均位于颈鞘内，颈内静脉居动脉的外侧，迷走神经则位于颈内动、静脉之间的后方。临床作颈淋巴清扫术中，在结扎切除颈内静脉时应特别注意保护迷走神经、颈动脉等重要结构。

（二）**颈外动脉**（external carotid artery）

颈外动脉居颈动脉三角内，多数平甲状软骨上缘平面由颈总动脉分出。向上行，先位于颈内动脉的内侧，再斜行至颈内动脉的外侧。继续上行进入腮腺达颞部。沿途分出多支至口腔颌面颈部。颈外动脉的位置和沿途分支两大特点是颈外动脉结扎术中的重要标志。

颈外动脉是颈前部、颌面部和颅部的动脉主干。共有8个分支，其中与口腔颌面外科临床有密切关系的有5支（图4-8-3）：

1. 甲状腺上动脉（superior thyroid artery） 为颈外动脉的第一分支，多数平舌骨大角稍下方由颈外动脉前壁分出，也有少数甲状腺上动脉直接起于颈总动脉。弓形向前下达甲状腺上极。该动脉在起点附近发出喉上动脉，与喉上神经内侧支一同进入喉内肌和喉粘膜。临床作颈外动脉结扎术，常于甲状腺上动脉与舌动脉之间为结扎处。作颈外动脉插管化疗治疗头、颈部肿瘤，也可由甲状腺上动脉插管进入颈外动脉各分支平面。

2. 舌动脉（lingual artery） 在甲状腺上动脉起点的上方约平舌骨大角平面起自颈外动脉。先向上前行，后呈弓状向下，至舌骨上方，在舌骨舌肌后缘深面进入舌体。依其位置分为三段，第一段在颈动脉三角内，呈弓形，浅面有舌下神经越过，被皮肤和颈阔肌覆盖。第二段在舌骨上方，舌骨舌肌深面。浅面有舌骨舌肌、二腹肌中间腱、茎突舌骨肌的止点，颌下腺及下颌舌骨肌后份等。第三段即舌深动脉，出舌骨舌肌前缘，行于颏舌肌与舌腹粘膜之间，是舌和口底的主干动脉。舌动脉分支有舌背支、舌下动脉和舌深动脉等。分布于舌、腭扁桃体、舌下腺及口底粘膜。

3. 颌外动脉（external maxillary artery） 又称面动脉，于舌动脉起端的上方，约于下颌角平面，相当于舌骨大角稍上方平面起自颈外动脉，向前上行，经茎突舌骨肌及二腹肌后腹深面进入颌下

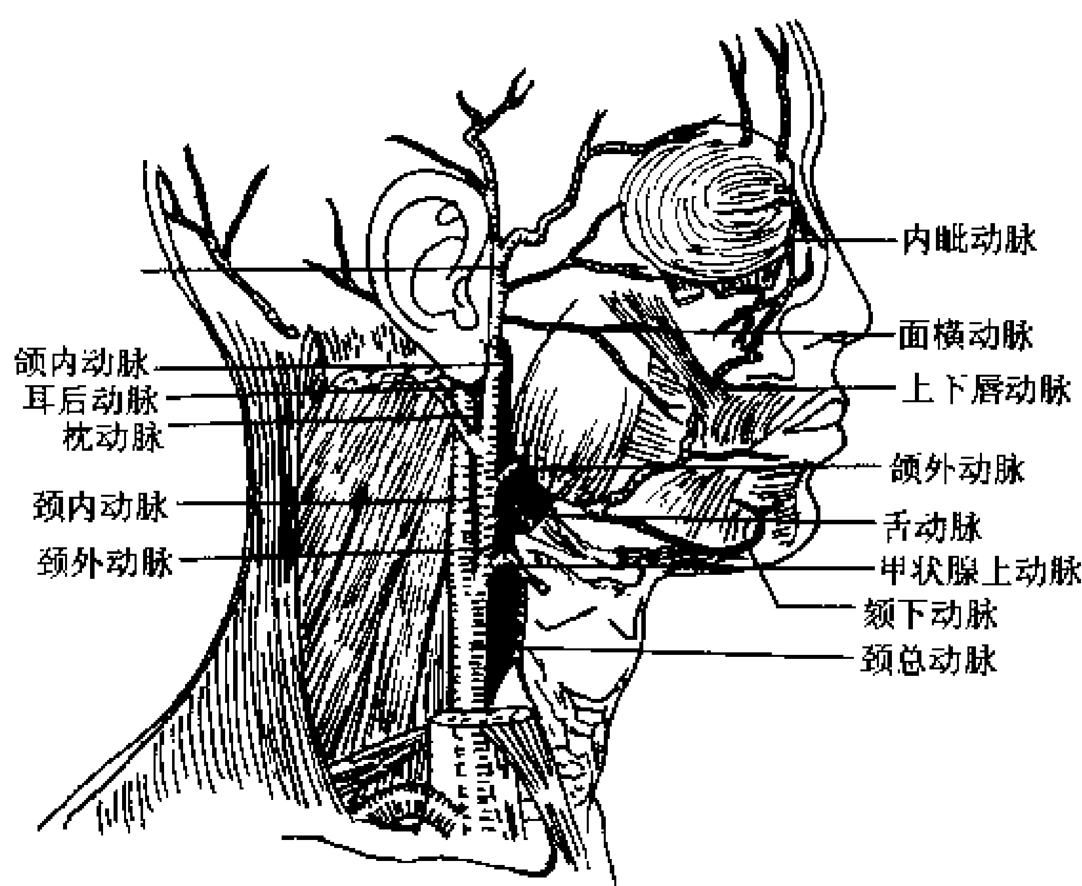


图 4-8-3 头颈部的动脉

三角。穿入颌下腺鞘，行于颌下腺上面或腺体的沟内。向前上行出颌下腺后，绕下颌骨下缘向上在咬肌前下角处上行达面部，再经口角、鼻翼外侧至内眦，更名为内眦动脉。在颈动脉三角内，颌外动脉浅面为皮肤及颈阔肌。在颌下三角内，则较深，位于颌下腺的深面和上面的沟内，在越过下颌骨下缘上行于咬肌前下角处，位置较浅，仅被皮肤和颈阔肌覆盖，此处为测脉，压迫止血和结扎止血的部位，其分支有腭升动脉、扁桃体动脉、颏下动脉、下唇动脉和上唇动脉、鼻外侧动脉等支。为面部的主要供血动脉，血供丰富，有利于面部组织移植的整复手术和创口愈合。

4. 颌内动脉（internal maxillary artery） 为颈外动脉较大的终末支之一。在腮腺内平下颌骨髁状突颈部起于颈外动脉。前行经髁状突颈的深面进入颞下窝，前内行经翼外肌的浅面或深面进入翼腭窝。根据其行程及毗邻可分为三段，分支较多，为上颌的主要供血动脉（详见第三章）。

5. 颞浅动脉（superficial temporal artery） 为颈外动脉的另一终末支，在下颌髁状突颈平面由颈外动脉发出，上行越过颧弓根部，在其上方约 2～3cm 处，分为额支（前支）和顶支（后支）。额支上前行于眉弓上方进入前额，顶支在耳廓上方向上后行，分布于头顶部。颞浅动脉在上行过程中，先行于腮腺内，继行于颞下颌关节的稍后方和外耳道前方，与其后方的耳颞神经伴行，走行于皮肤与颞筋膜之间的皮下组织内。其分支有面横动脉、颧眶动脉等。颞浅动脉有较丰富的吻合支，除前后支的吻合外，与眼动脉的眶上支、额支、滑车上动脉，枕动脉及耳后动脉均有吻合。是腮腺、颞下颌关节、咬肌、颞肌、外耳道、额部及头皮的主要血供。临床上常作为测脉、压迫止血部位，颌面外科常从颞浅动脉作逆行性颈外动脉各分支的插管化疗，治疗口腔颌面部肿瘤，用带颞浅动脉的额瓣整复颌面部的组织缺损。

（三）颈内动脉（infernal carotid artery）

颈内动脉自颈总动脉分出后，在颈动脉鞘内。先位于颈外动脉的后外侧，再行向上后，转至颈外动脉的后内侧，向上进入颅内。是大脑血供的主干动脉，约占大脑供血的 85%（椎动脉供给大脑的血量仅占 15%）。分布于脑、视器和额部。颈内动脉在颈部无分支，此点区别于颈外动脉。是鉴别颈内、外动脉的主要解剖依据之一。

二、颈部静脉

分为浅静脉和深静脉两部，引流头颈部静脉血回心，其主要静脉有：

（一）颈外静脉（external jugular vein）

为颈部较大的浅静脉，由面后静脉的后支与耳后静脉于下颌角平面汇合面成。垂直下行，约于锁骨中点上方穿颈深筋膜向下，汇入锁骨下静脉或颈内静脉。沿途收纳颈横静脉、肩胛上静脉、颈前静

脉及枕静脉等属支。颈外静脉下行于胸锁乳突肌表面，浅面覆盖皮肤和颈阔肌。耳大神经与颈外静脉上段伴行，颈皮神经则与颈外静脉交叉（图 4-8-4）。

（二）颈前静脉（anterior jugular vein）

为起自颏下部的浅静脉，在颈前正中线与胸锁乳突肌前缘之间下行，下段在颈根处转向外行，经胸锁乳突肌深面注入颈外静脉或锁骨下静脉。在胸骨上间隙内，两侧颈前静脉有横行支相连成颈前静脉弓。此静脉弓在甲状腺手术或气管切开术中常可遇见，术中可分离避开或作结扎。颈前静脉有时为单干，沿颈前正中线下行，称为颈正中静脉，在胸骨上间隙分为两支，分别注入左右颈外静脉或颈内静脉。

（三）颈内静脉（internal jugular vein）

为头颈部血液回流主要的深静脉，也是颈部最大的深静脉。该静脉上续颅内乙状窦，其膨大处称颈静脉上球，下端在胸锁关节深面与锁骨下静脉合成无名静脉，其膨大处称为颈静脉下球。颈内静脉经颈内静脉孔出颅进入颈部，沿颈内动脉下降于颈鞘内。在颈上部位于颈内动脉的后外侧，下行渐转至颈内动脉及颈总动脉的外侧或浅面。颈内静脉的后方，自上而下有颈丛、前斜角肌，膈神经、甲状颈干及锁骨下动脉。左侧有胸导管的颈段。颈内静脉的前方从上而下有副神经、腮腺、二腹肌后腹、舌下神经降支及肩胛舌骨肌等，均被胸锁乳突肌覆

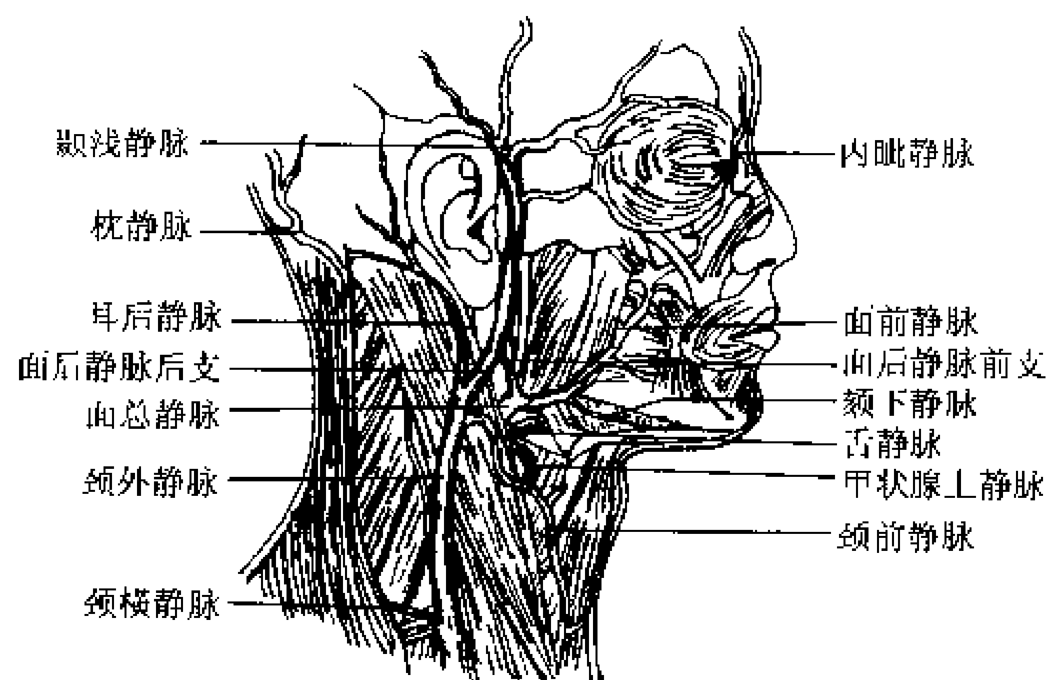


图 4-8-4 头颈部浅静脉

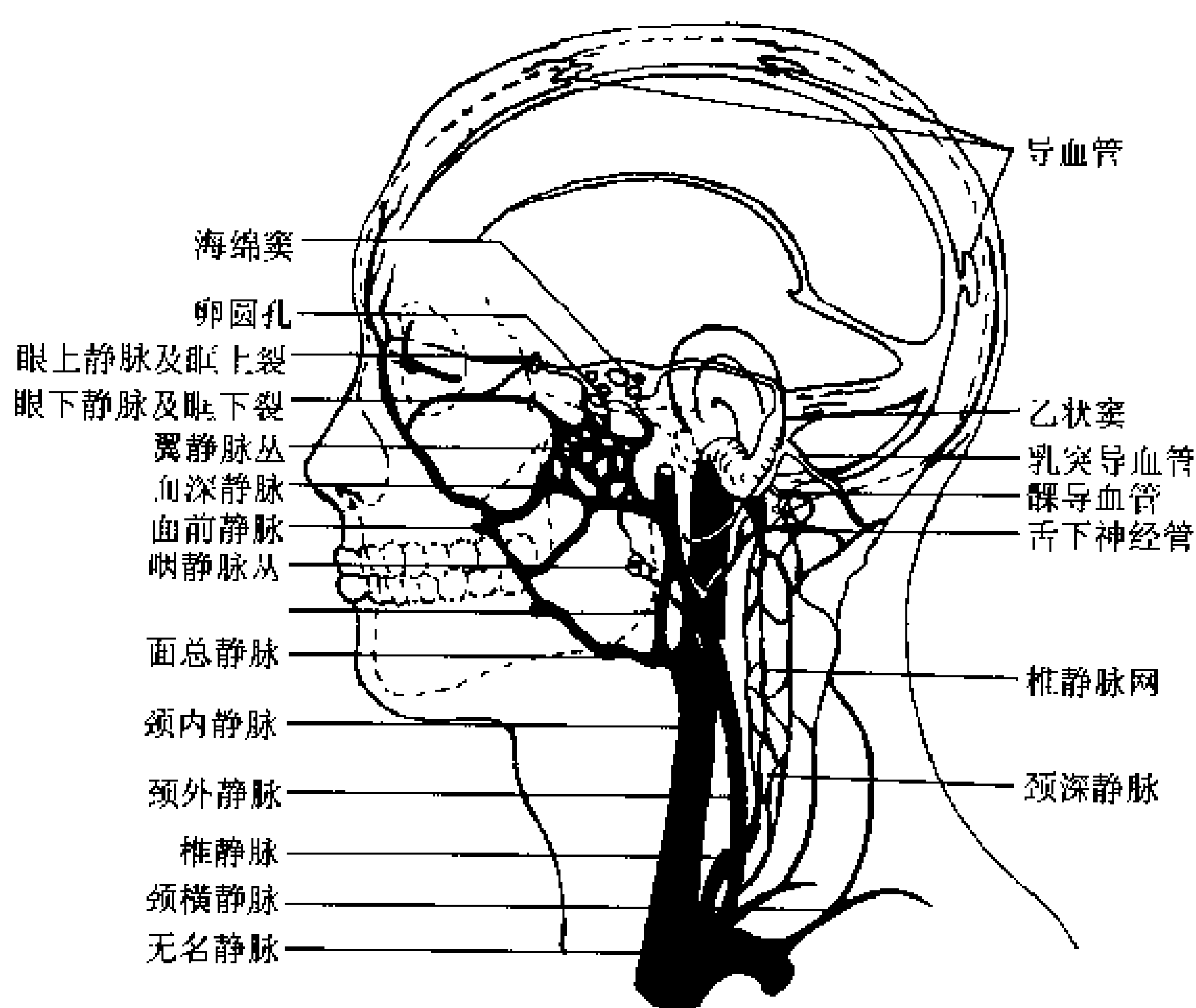


图 4-8-5 颅内外静脉的交通

盖。颈内静脉的属支有面总静脉、舌静脉、咽静脉，甲状腺上、中静脉和枕静脉等。

颈内静脉是引流颅内静脉血液的主要静脉，颅内、外静脉间有丰富的交通支，保证了颅内静脉血的回流。颅内静脉回流除主要的颈内静脉外，还可通过导血管系统（顶导血管、乳突导血管，破裂孔导血管等）、板障静脉系统（额板障静脉、颞板障静脉、枕板障静脉等）。脑神经与血管周围的静脉丛及其他重要的交通静脉如眼静脉、椎静脉、枕静脉等回流，枕静脉借乳突导血管通横窦，借顶导血管通上矢状窦，并接受枕板障静脉的血液。枕骨大孔周围的静脉丛连接椎管内的椎内静脉丛和椎静脉、枕静脉、舌下神经静脉网、髁导血管、横窦、乙状窦、基底丛等。为双侧颈淋巴清扫术结扎双侧颈内静脉后颅内静脉回流的必经之道（图 4-8-5）。

第四节　颈部淋巴、胸导管及淋巴导管

头颈部淋巴管、淋巴结较为丰富，引流头、颈、上肢和胸部淋巴液，其淋巴结包括环行组淋巴结、纵行组淋巴结，与口腔颌面部临床关系密切的有以下几组。

（一）颏下淋巴结

颏下淋巴结（submental lymphatic nodes）位于两侧二腹肌前腹和舌骨之间的颏下三角蜂窝组织中，约 1～4 个，在下颌舌骨肌浅面。颈阔肌深面。收纳下唇中部、颏部、口底前部，下颌切牙及舌尖处淋巴。输出管注入同侧或对侧颌下淋巴结，或沿舌神经直接输入颈深上淋巴结的颈二腹肌淋巴结。

（二）颌下淋巴结

颌下淋巴结（submandibular lymphatic nodes）较颏下淋巴结大面数目多，约 3～6 个位于颌下三角内，颌下腺的上缘、颌下腺与下颌骨之间或颌下腺的浅面、前面和后面，少有位于腺实质之中。颌下淋巴结接纳颏下淋巴结及面淋巴结的输出管。也引流颌下腺、舌下腺，上、下唇外侧部、颊部、鼻、牙龈、上下颌后牙及上切牙眼睑的内侧、软腭和舌前 2/3 等处的淋巴。其输出管伴随面前静脉和颌外动脉入颈二腹肌淋巴结，或直接沿肩胛舌骨肌下行，至肩胛舌骨肌淋巴结。此组淋巴结常为口腔颌面部感染和肿瘤侵犯的淋巴结。

（三）颈前淋巴结

颈前淋巴结（anterior cervical lymphatic nodes）是一组不规则不恒定的淋巴结。为深浅两群，浅群沿颈前静脉排列，深群分布于颈部器官周围。颈前淋巴结收纳颈前部皮肤和肌肉的淋巴。输出管伴随颈前静脉向下外，在胸锁乳突肌胸骨头附近入颈深下淋巴结或锁骨上淋巴结。

（四）颈浅淋巴结

颈浅淋巴结（superficial cervical lymphatic nodes）位于胸锁乳突肌浅面，颈外静脉周围，并沿颈外静脉向腮腺淋巴结延伸，紧邻腮腺淋巴结，收纳耳前部、腮腺、耳后方、枕淋巴。沿胸锁乳突肌下行，约在舌骨平面汇入颈深上淋巴结，或沿颈外静脉下行入颈深下淋巴结。

（五）颈深淋巴结

颈深淋巴结（deep cervical lymphatic noels）是颈部最大的，也是口腔颌面外科最具临床意义的淋巴结群。约 15～30 个淋巴结，多沿颈内静脉，脊副神经，颈横动静脉排列。按其位置可分为四组。

1. 颈深上淋巴结（superior deep cervical lymphatic nodes）位于肩胛舌骨肌下腹与颈内静脉相交的上方，沿颈内静脉排列，约有 10～16 个淋巴结，收纳枕淋巴结，耳后淋巴结，腮腺淋巴结，颌下淋巴结的输出管，输出管至颈深下淋巴结或颈淋巴干。该组淋巴结具有重要的临床意义。为口腔颌面部鼻咽部恶性肿瘤最常转移的淋巴结，可分为以下三部：

（1）颈二腹肌淋巴结（jugulo-digastric lymphatic node）：又称角淋巴结，位于二腹肌后腹与面总静脉汇入颈内静脉处，紧邻舌下神经和颈内动脉。数目较多，颇具临床意义，为舌后部、鼻咽部扁桃体及鼻根部恶性肿瘤最早侵及的颈淋巴结。

（2）甲状淋巴结（thyroid nodes）：位于颈内静脉的前方，沿甲状腺上静脉排列，为甲状腺癌肿最常转移的淋巴结。

（3）颈肩胛舌骨肌淋巴结（jugulo-omohyoid lymphatic nodes）：位于肩胛舌骨肌下腹上方，于肩胛舌骨肌越过颈内静脉处。

2. 脊副淋巴结（spinal accessory lymphatic nodes）

沿脊副神经排列，其上部分颈深上淋巴结的上

端及枕淋巴结连接，部分淋巴结为胸锁乳突肌覆盖。另一部分淋巴结随脊副神经进入颈后三角，达斜方肌深面，其数目变化较大。该淋巴结主要收纳枕淋巴、耳后淋巴结及肩胛上淋巴结的输出管。在颈部下外侧与锁骨上淋巴结相邻。其输血管入颈深下淋巴结、胸导管及右淋巴导管。

3. 锁骨上淋巴结（superaclavicular lymphatic nodes）

又称颈横淋巴结，位于颈横动脉、静脉的浅而，数目变化大。收纳脊副淋巴结、锁骨下淋巴结的输出管，汇入颈深下淋巴结。为消化道癌肿如胃癌、食管癌常转移的淋巴结。

4. 颈深下淋巴结（inferior deep cervical lymphatic nodes）

即肩胛舌骨肌下腹以下的颈深淋巴结，数目较多，约10～20个，与颈内静脉，甲状颈干和膈神经紧邻。其输入管来自颈深上淋巴结，也可直接接纳颈前淋巴结，锁骨上淋巴结，脊副淋巴结，颌下淋巴结，颏下淋巴结，腮腺淋巴结，耳后淋巴结，枕淋巴结及咽后淋巴结输入管。此外还有外耳中耳、鼻咽、舌、腭、喉及大涎腺、甲状腺、甲状旁腺淋巴管可直接入颈深下淋巴结。其输出管形成左、右颈淋巴干。

（六）胸导管及右淋巴导管

1. 胸导管（thoracic duct） 为终止于左颈根部的大淋巴管。经后纵隔上行，至食管和锁骨下动脉起始部之间，穿过左颈鞘深面的蜂窝组织，常紧邻颈深最下淋巴结。约平第7颈椎处转向前外方，并向下形成胸导管弓，此弓绕锁骨下动脉第一段及胸膜顶，经膈神经和前斜角肌浅面，并于前斜角内缘注入左颈静脉角，也有少数注入左锁骨下静脉或左颈内静脉，或以二支分别注入左颈静脉角和左颈内静脉。临床行左颈淋巴清扫术时，可能发现胸导管，应仔细保护，若有损伤可见白色淋巴液流出，应及时进行修补结扎，以免术后形成乳糜瘘或潴留性囊肿等并发症。

2. 右淋巴导管（right lymphatic duct） 由颈淋巴干，右锁骨下淋巴干及右支气管纵隔淋巴干合成，注入右颈静脉角或汇入右锁骨下静脉及右颈内静脉。右侧颈淋巴清扫术中也应注意保护，若有损伤应及时仔细结扎。

第五节 颈部神经

（一）舌咽神经（glossopharyngeal never）

舌咽神经为颅神经之一的混合神经，含运动纤维，一般感觉及味觉和副交感纤维。由颈静脉孔出颅，位于迷走神经和副神经的前外侧，颈内静脉的前内侧。斜向下前行，于颈内动脉和颈内静脉之间，继而绕至颈内动脉浅而，于茎突咽肌的后缘中部，分为咽支和舌支。其主要分支除咽支和舌支外，尚有鼓室支、颈动脉支支配颈动脉窦和颈动脉体的压力感受器和化学感受器，扁桃体支及肌支（布于茎突咽肌）。主要支配咽部，腭扁桃体及软腭，舌后1/3的一般感觉和味觉，以及颈动脉体，颈动脉窦的特殊感觉。其运动纤维支配茎突咽肌的运动。

（二）迷走神经（vagus nerve）

为行程最长的混合性颅神经，含运动纤维，感觉纤维和副交感纤维。迷走神经由颈静脉孔出颅，垂直下行于颈鞘内，沿颈内动、静脉之间及颈总动脉与颈内静脉之间的后方达颈根部。右侧者经胸廓上口进入胸腔。左侧者先越过胸导管之前，经颈总动脉与锁骨下动脉之间下降入胸腔。其主要分支有：

1. 咽支 与舌咽神经咽支及交感干咽支组成咽丛，分布于咽缩肌、腭帆张肌、悬雍垂肌、舌腭肌和咽腭肌，是咽部的主要运动神经，也有感觉纤维至咽部粘膜。

2. 喉上神经 起于结状神经节，经颈内动脉深面分为喉内支，为喉粘膜的感觉神经，穿甲状舌骨膜入喉，分多支布于会厌、梨状隐窝及喉前庭粘膜。喉外支为运动神经，下行于胸骨甲状肌深面至环甲肌，有分支布于咽下缩肌及其粘膜。

3. 心上支 沿颈总动脉的深面下行，经胸廓上口入胸腔，参与心丛组成，布于心脏。

4. 喉返神经 右侧喉返神经位置较高，在迷走神经越过右锁骨下动脉之前发生，钩绕右锁骨下动脉、斜向上行。左侧喉返神经位置较低，在动脉韧带的稍外侧发自迷走神经，由前向后钩绕主动脉弓上行。左右喉返神经均在颈总动脉后内侧，于气管与食管之间的沟内上行，在咽下缩肌下缘之下进入喉内，布于喉内肌及声门以下的喉粘膜。喉返神

经损伤可导致伤侧声带麻痹而声嘶。喉部感觉丧失。

迷走神经的副交感纤维主要分布于心脏、气管、支气管、肺、食管、肾、小肠和部分大肠的平滑肌和胸腹腔的腺体。

（三）副神经（accessory nerve）

为运动性颅神经，包括延脑根、脊髓根。延脑根出延脑经颈静脉孔出颅，组成副神经内支，加入迷走神经咽支，布于软腭肌（腭帆张肌除外）脊髓根由脊髓颈段第1～5节轴突组成，在椎管内沿脊髓侧面上行，经枕骨大孔入颅，再经颈静脉孔出颅，组成副神经外支（脊副神经）。经二腹肌后腹及茎突舌骨肌深面，约在乳突下3.5cm，舌骨平面处穿入胸锁乳突肌，分支至该肌。再由此肌后缘中点稍上方穿出，行于颈深筋膜浅层之深面，越过颈后三角的上缘，于斜方肌前缘中、下1/3交界处进入斜方肌。脊副神经支配胸锁乳突肌及斜方肌的运动。若损伤该神经，可出现头不能转向对侧或同侧肩胛下垂。

（四）舌下神经（hypoglossal nerve）

为舌的运动神经，起自延脑舌下神经核，由舌下神经管出颅，刚出颅时位于迷走神经、副神经及颈内静脉的内侧，后在颈内动脉和颈内静脉之间下行至二腹肌后腹的深面进入颈动脉三角，弓形向前，越过颈内外动脉的浅面，再经二腹肌后腹深面进入颌下三角。位于颌下腺深面，经舌骨舌肌与下颌舌骨肌之间进入舌下间隙。分支支配舌内和舌外肌群。因此在颌下三角和舌下区手术时应注意保护舌下神经。

舌下神经与第1、2颈神经分支吻合，随舌下神经下行达颈外动脉外侧。颈神经纤维又从舌下神经分出，称为舌下神经降支，沿颈鞘前面下行，再与第3颈神经分支吻合，形成舌下神经袢，分布于舌骨下肌群。

（五）颈神经丛（cervical plexus）

由第1～4颈神经前支组成，位于中斜角肌与肩胛提肌前面，胸锁乳突肌和椎前筋膜深面。分为深支和浅支。

1.浅支　为皮支，于胸锁乳突肌后缘中点穿出颈深筋膜，呈放射状行于颈浅筋膜内其分支有：

（1）枕小神经（smaller occipital nerve）：沿胸锁乳突肌的后缘行向上后，布于枕部及乳突部皮肤，并分支至耳廓背侧面上1/3区的皮肤。

（2）耳大神经（great auricular nerve）：由第2、3颈丛神经前支组成，为皮支中之最大者，由胸锁乳突肌后缘绕至该肌浅面，向上前行，至腮腺下方分为前、后二支，前支向前分布于腮腺咬肌区的皮肤，后支向后分布于乳突部及耳廓后面的皮肤。

（3）颈皮神经（cutaneous cervical nerve）：由胸锁乳突肌后缘中点横行向前，经颈外静脉深面至胸锁乳突前缘，分为升、降二支，升支上行，布于颈上部皮肤，降支下行，布于颈前外侧部皮肤。

（4）锁骨上神经（supraclavicular nerve）：在胸锁乳突肌后缘中点穿出，行于颈阔肌及颈深筋膜深面，下行于颈后三角，分前、中、后三支，分布于颈下部、胸上部及肩部皮肤。

颈浅丛神经集中于胸锁乳突肌后缘中点后分支，临床作颈丛麻醉、封闭皆以胸锁乳突肌后缘中点为注射标志。

2.深支　分为前后二支，前支包括膈神经和颈深部的肌支。后支包括胸锁乳突肌支，提肩胛肌支、斜方肌支，中斜角肌和后斜角肌支。其中主要分支为膈神经，含运动和感觉纤维，主要纤维来自第4颈神经前支，部分纤维来自第3、第5颈神经前支。于前斜角肌上端外缘沿该肌浅面，椎前筋膜深面，由上外行向下内至该肌下端内侧缘，经锁骨下动静脉之间进入前纵隔，下行至膈。临床行颈淋巴清扫术时，可透过椎前筋膜清晰可见该神经的走行，并以此为颈淋巴清扫术的底界，不能突破颈深筋膜面伤及膈神经。

（六）臂丛神经

由第5、6、7、8颈神经前支和第1胸神经前支组成，自前斜角肌与中斜角肌之间穿出，进入颈后三角，经锁骨中点后方进入腋腔。该神经浅面有颈外静脉下部、锁骨下神经、颈横动脉、肩胛舌骨肌、肩胛上动脉等越过。臂丛在颈根部为一粗白发亮的神经束，易被辨认和保护。体表标志相当胸锁乳突肌后缘中、下1/3交点。至锁骨中、外1/3交点稍内侧的连线 。

（七）颈交感神经（cervical sympathetic trunk ）

颈交感干由颈上、中、下三个交感神经节及节间支组成。位于颈椎突前方，颈鞘及椎前筋膜深

面，上至乳突下方，下达第7颈椎横突。颈交感干的节前纤维来自脊髓胸段第1～6节，节后纤维布于头、颈、上肢及胸部。颈交感干损伤可出现Horner综合征，临床表现为患侧瞳孔缩小（瞳孔开大肌的交感神经受损）、眼裂变小（提上睑肌麻痹）、眼球内陷等症状。

第六节 颈前外侧区主要分区的解剖

一、颌下三角

（一）境界

颌下三角（submandibnlar triangle）位于颈前外侧部的舌骨以上，又称为二腹肌三角。上界为下颌骨下缘，下界为舌骨，前下界为二腹肌前腹，后下界为二腹肌后腹及茎突舌骨肌，浅面由浅入深有皮肤，皮下组织，颈浅筋膜，颈阔肌及颈深筋膜浅层（包绕颌下腺），深面有下颌舌骨肌、舌骨舌肌及咽上缩肌。

（二）内容

1. 颌下腺 为颌下三角的主要内容，为混合性涎腺，呈扁椭圆形，分为大的浅部和小的深部（或口内延伸部）。二部以下颌舌骨肌后缘分为界线。腺体浅面、上部与下颌骨体内侧的颌下腺窝及翼内肌下部邻接，下部越过下颌骨下缘，为颈深筋膜浅层覆盖。深面与下颌舌骨肌、舌骨舌肌相邻。深面的后分由茎突舌肌、茎突咽肌和舌咽神经与咽侧壁隔开。深部甚小，状似小舌，实为颌下腺的延长部分。此部绕下颌舌骨肌后缘进入口底，向前达舌下腺后方。有颌下腺导管由颌下腺深部发出，长约5cm，向前行于下颌舌骨肌与舌骨舌肌、颏舌肌之间，绕舌下腺内侧，开口于舌系带旁的舌下肉阜。颌下腺导管的行程方向自后下斜向前上，导管长而弯曲虽开口较大，但唾液排出缓慢，为颌下腺结石形成的因素之一。

2. 面动脉 即颌外动脉。经二腹肌后腹，茎突舌骨肌深面穿入颌下腺鞘，沿该腺上后方的沟内前行，出腺鞘后，在咬肌前下角，绕下颌骨下缘至面部。颌下腺摘除术中，先结扎此处（远心端），解剖至深部，颌外动脉进颌下腺的部位（近心端）应仔细双重结扎牢固，以免结扎线滑脱造成出血，形成口底血肿，处理不及时，可造成危及生命的严重后果。

3. 面前静脉 起自内眦部，与颌外动脉伴行，经颌下腺，二腹肌后腹及茎突舌骨肌浅面，与颌下区后方的面后静脉汇合成面总静脉。

4. 颌下淋巴结 详见颈部淋巴结（二）。

5. 舌神经（lingual nerve） 为舌的感觉神经，由三叉神经的下颌支发出。经翼外肌深面下行，进入翼颌间隙，向下前行位于最后磨牙后内侧的粘膜下，继续向前下行经舌骨舌肌与下颌舌骨肌之间，舌神经居颌下腺及其导管的上方，继而下降至颌下腺导管的外侧，并绕过导管下方而至其内侧。沿颏舌肌与舌深动脉伴行至舌尖。主要分布于同侧舌侧牙龈、舌前2/3及口底粘膜和舌下腺。在颌下三角内，舌神经将面神经的副交感纤维导入颌下神经节，其节后纤维布于颌下腺和舌下腺。

临床行颌下腺摘除术中，根据舌神经与颌下腺导管的关系及舌神经进入颌下神经节等两个主要的解剖特点，仔细辨认舌神经与颌下腺导管，以免将舌神经误认为颌下腺导管而予以切断，造成术后半侧舌麻木（图4-8-6）。

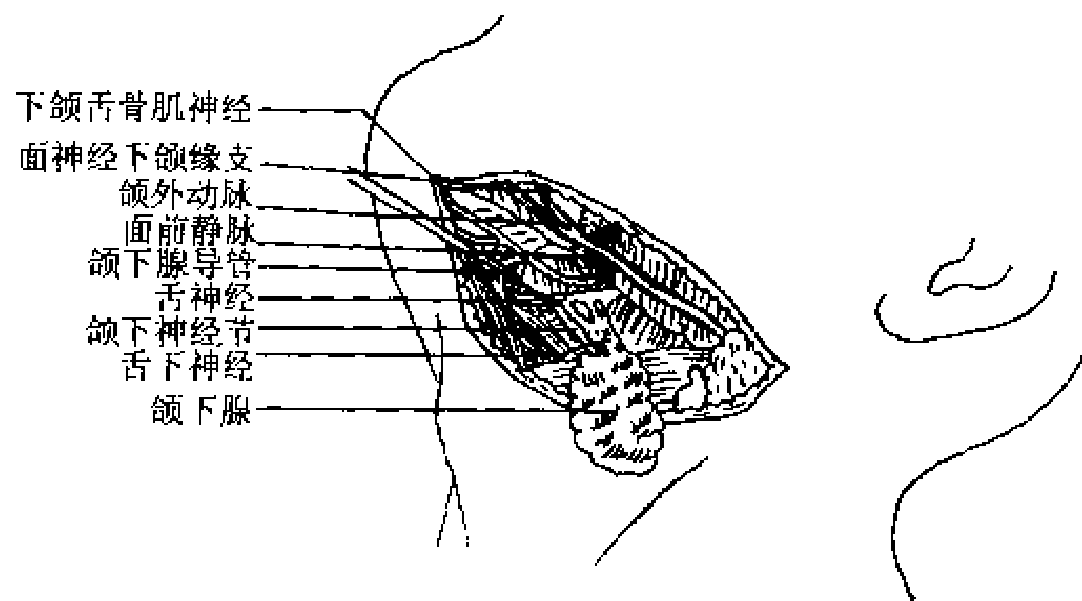


图4-8-6 颌下三角的深层解剖

6. 舌下神经 详见颈部神经（四）。

7. 面神经下颌缘支 面神经下颌缘支从腮腺前下缘穿出，分1～3支，位于颈阔肌与颈深筋膜浅层之间，沿下颌下缘以上约1.2cm与下颌下缘以下1.4cm之间向前行（多数行于下颌下缘之上，约1/5行于下颌下缘之下）。越过面后静脉、下颌角咬肌浅面、面前静脉和面动脉深面。下颌缘支在颌下三角内，最低平面不超过下颌下缘以下1.5cm，因此临床作颌下区切口应选择在下颌下缘以下1.5～2cm作平行于下颌下缘的切口，以避免损伤面神经下颌缘支面导致口角歪斜。

二、颈动脉三角

（一）境界

位于胸锁乳突肌上前方，上界为二腹肌后腹，下前界为肩胛舌骨肌上腹，后界为胸锁乳突肌，其底由咽中、下缩肌、甲状舌骨肌及舌骨大角构成。浅面有皮肤，颈浅筋膜（包括颈阔肌及其深面的颈皮神经，后上部的耳大神经及颈外静脉），颈深筋膜浅层，颈脏器筋膜（颈鞘）。

（二）内容

1. 颈总动脉和颈内、外动脉 颈总动脉位于颈动脉三角的下部，在胸锁乳突肌前缘露出 。平甲状软骨上缘处，分为颈内、外动脉。二动脉上行进入二腹肌后腹深面。颈外动脉在颈动脉三角内，其浅面自上而下有舌下神经、舌静脉和面总静脉越过，内侧为咽侧壁及喉上神经的内、外支 ，后有舌下神经降支及迷走神经。颈内动脉在颈动脉三角内的浅面有枕动脉，舌下神经，舌静脉及面总静脉，其后方有头长肌及颈交感神经干，外后侧为迷走神经及舌下神经，外侧有颈内静脉，内侧为咽缩肌及咽升动脉。

2. 颈内静脉 位于颈总动脉和颈内动脉的外侧，在颈动脉三角内，于甲状软骨上缘平面胸锁乳突肌前缘显露少许。

3. 面总静脉 由面前、后静脉于下颌角平面吻合而成。越过舌下神经，颈内、外动脉的浅面，约于舌骨高度汇入颈内静脉。

4. 舌下神经 于二腹肌后腹深面进入颈动脉三角。弓形越过颈内、外动脉的浅面，于舌骨大角上方，再经二腹肌后腹深面进入颌下三角。舌下神经的降支和神均在颈鞘浅面下行。

5. 喉上神经 详见颈部神经（二）、迷走神经。

6. 二腹肌后腹 为颈动脉三角的上界，其深面于该肌下缘，自后向前有副神经、颈内静脉、舌下神经、颈内动脉、颈外动脉及颌外动脉。其前部的下方，自上面下有颌外动脉、舌下神经、舌动脉、喉上神经及甲状腺上动脉。

临床行颈外动脉结扎术，均在颈动脉三角内施行。术者必须熟悉该动脉三角的解剖，除注意保护该区的重要神经血管外，还应特别注意辨认颈内、外动脉。主要根据颈外动脉的位置和其分支，并作暂时阻断颈外动脉试验，即将颈外动脉分离牵引阻断，检测颞浅动脉无搏动，即为颈外动脉，但此试验必须在已认清颈外动脉的基础上进行，才有可靠价值 ，否则若将颈内、外动脉同时阻断也可出现颞浅动脉无搏动，也可能造成误扎。

三、胸锁乳突肌区

（一）境界

胸锁乳突肌区（regio slernodeidomastoiaea）相当于胸锁乳突肌及其浅面和覆盖的部位。下界胸骨和锁骨胸骨端的上缘，内、外界为胸锁乳突肌的前后缘。

（二）内容（图4-8-7）

1. 该区由浅入深为皮肤、颈浅筋膜及颈阔肌，该肌深面与颈深筋膜浅层之间有颈皮神经、颈外静脉和颈浅淋巴结。

2. 胸锁乳突肌及其鞘膜。

3. 颈深淋巴结 位于胸锁乳突肌深面，沿颈内静脉排列者为颈深淋巴结的主链，即颈深上淋巴结和颈深下淋巴结。为口腔颌面部恶性肿瘤颈淋巴结转移的主要部位。

4. 颈内静脉 为胸锁乳突肌前缘覆盖，仅在颈动脉三角上部露出少许。上端在颈内静脉孔内续乙状窦。下行全程及其颈部分支详见颈部静脉（三）。

5. 颈总动脉 在胸锁关节后方，进入胸锁乳突肌前缘深面上行。上段在颈动脉三角内位置较浅，下段位置较深，均为胸锁乳突肌、胸舌骨肌、胸骨甲状肌及肩胛舌骨肌上腹所覆盖，外侧有颈内静脉，后外有迷走神经。在平甲状软骨平面分为颈内、外动脉。其走行及颈外动脉各分支详见颈部动

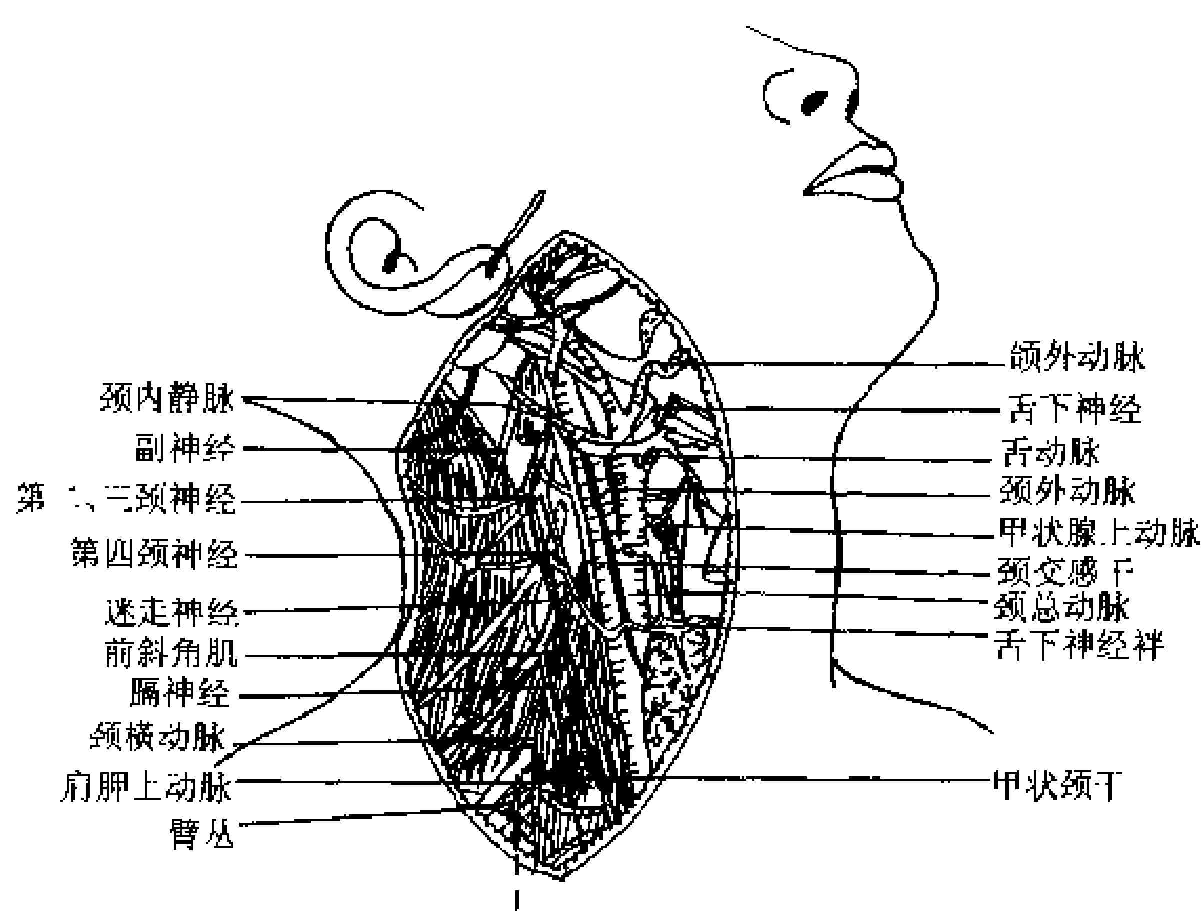


图 4-8-7 颈部深层解剖

脉（一）。

6. 迷走神经 在胸锁乳突肌深面的颈鞘中垂直下行，居颈内静脉和颈内、颈总动脉之间的后方下行进入胸腔。详见颈部神经（二）。

7. 副神经 经二腹肌后腹后份深面穿出，约在乳突尖下约 3.5cm 处进入胸锁乳突肌上分前缘的深面，在胸锁乳突肌覆盖下，自该肌后缘中点稍上方进入颈后三角。详见颈部神经（三）。

8. 胸导管颈段 位于左侧颈根部，行于食管颈段，先沿食管左缘上行，约平第 7 颈高度（距锁骨上 3～4cm 处），向外呈凸形向上形成胸导管弓，于前斜角肌内侧缘注入左静脉角（详见本章第四节六）。

9. 膈神经颈段 位于椎前筋膜深面，沿前角斜表面，由上外行向下内，经锁骨下动静脉之间进入胸腔。其浅面覆以胸锁乳突肌、肩胛舌骨肌、颈内静脉、颈总动脉、肩胛上动脉、胸导管或右淋巴导管等组织。

10. 锁骨下动脉第一段 该动脉后方为胸膜顶，前面被胸锁乳突肌、胸骨舌骨肌和胸骨甲状肌覆盖，右侧者其前面尚有右颈内静脉及右迷走神经，左侧者其前面有左颈内静脉、左无名静脉和胸导管，左迷走神经及左膈神经。该动脉内侧有气管、左喉返神经及胸导管。

11. 胸膜顶 位于锁骨内 1/3 的上方约 2～3cm 处，相当于第 7 颈椎高度，其下部前方有锁骨下静脉、静脉之上方有锁骨下动脉横过，其内侧右为无名动脉，左为颈总动脉，外侧有臂丛，前外有前斜角肌覆盖。

12. 前斜角肌 位于胸锁乳突肌深面，胸锁乳突肌与前斜角肌之间有颈内静脉、膈神经，该肌下半部浅面自上而下有颈横动脉、肩胛上动脉及锁骨下静脉、左侧有胸导管，后侧有胸膜顶，内侧有锁骨下动脉第一段及胸导管（详见本章第二节）。

13. 颈交感干 位于颈鞘后方，椎前筋膜深面，垂直列于颈椎横突的前方（详见本章第五节）。

四、颈后三角

（一）境界

颈后三角（posterior triangle） 位于胸锁乳突肌后方，前界为胸锁乳突肌后缘，后界为斜方肌前缘，下以锁骨中 1/3 为界。该三角的顶为颈深筋膜浅层，其底由后上向前下依次为头夹肌、肩胛提肌、后斜角肌、中斜角肌所构成，各肌表面覆以椎前筋膜。

（二）内容（图 4-8-8）

1. 皮肤及颈浅筋膜 颈后三角区的皮肤薄而移动性较大，易于分离 。皮肤下为颈浅筋膜及其包被的部分颈阔肌。颈阔肌深面有颈外静脉的终末段，经胸锁乳突肌与锁骨之夹角处，穿颈深筋膜，注入锁骨下静脉或颈内静脉。枕小神经沿胸锁乳突肌后缘上行，布于枕部皮肤。锁骨上神经向下布于

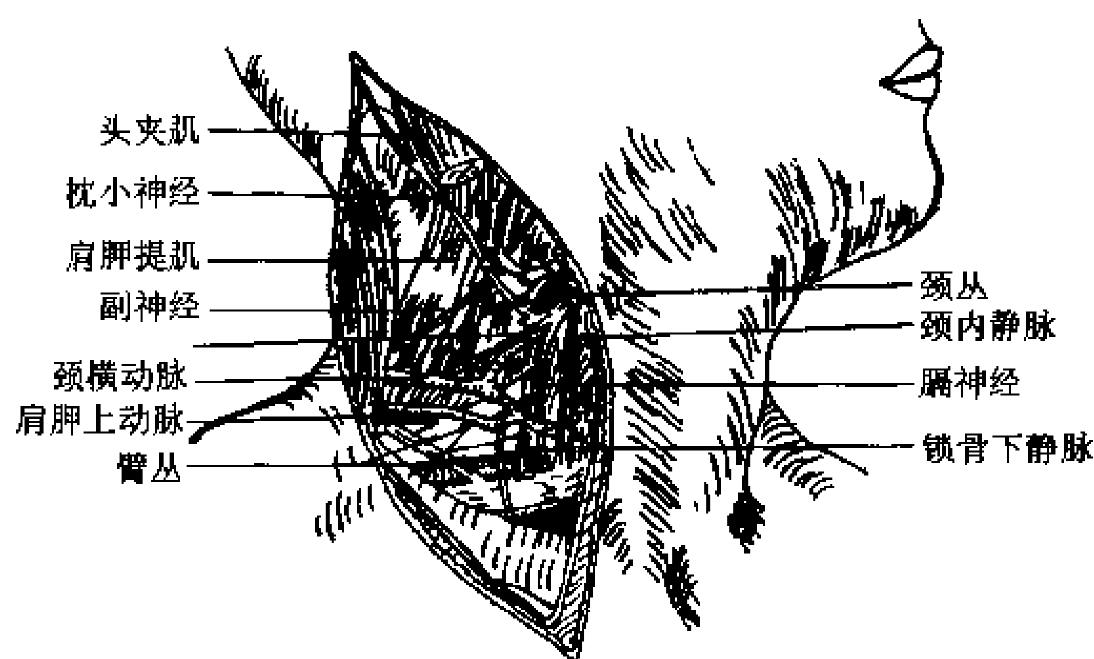


图 4-8-8 颈后三角深层解剖

颈下部、胸上部及肩部皮肤。

2.颈深筋膜浅层 上方附着于下颌骨下缘、颧弓、乳突基底、上项线及枕外隆凸，下方附着于胸骨柄的前缘，锁骨，肩峰及第7颈椎棘突。该筋膜形成完整的封套包围颈部，故又称颈深筋膜封套层。除颈阔肌及浅层的血管、神经外，几乎包被颈部的全部结构。此筋膜除在斜方肌、胸锁乳突肌、腮腺及颌下腺处分两层包被上述结构外，其余部分均为一层。

3.颈深筋膜中层 仅存于颈外侧三角的前下部，该筋膜终于肩胛舌骨肌外缘。肩胛舌骨肌下腹将颈外侧三角为两个三角，即肩胛舌骨肌三角斜方肌三角（枕三角），其内有副神经及脊副淋巴结。肩胛舌骨肌下方为肩胛舌骨肌锁骨三角（锁骨上三角），有锁骨上淋巴结，颈横 动脉、臂丛及锁骨下动、静脉。

4.副神经，脊副淋巴结，颈横动脉及锁骨上淋巴结。

（1）副神经：详见本章第五节颈部神经（三）。

（2）颈横动脉及锁骨上淋巴结：颈横动脉多起于甲状颈干，经前斜角肌及膈神经浅面向外行，经肩胛舌骨肌深面至斜方肌前缘，为斜方肌肌皮瓣的血管蒂。沿颈横动脉排列有锁骨上淋巴结。在颈淋巴结清扫术中，清扫颈后三角时，除切取斜方肌肌皮瓣外，一般均结扎或切除颈横动脉及其下前方的肩胛上动脉，以利于较彻底的清除颈后三角的淋巴结组织及蜂窝组织。

5.颈深筋膜深层 又称椎前筋膜，覆盖颈后三角的底，包被臂丛和锁骨下血管，延伸至腋腔成为腋鞘。椎前筋膜为颈淋巴清扫术的底界，不能突破椎前筋膜，以避免伤其深面的重要神经血管。

6.臂丛及锁骨下血管 臂丛自斜角肌间隙走出，进入颈后三角，经锁骨中点后方进入腋腔。臂丛的前内下方为锁骨下动静脉，内下方为胸膜顶，内侧有膈神经。

五、气管颈段

气管颈段（cervical part of trachea）位于颈正中部的舌骨下区，上接环状软骨，下平胸骨颈静脉切迹与气管胸段相延续，长约6.5cm，有6～8个气管软骨环。软骨环呈向后方开放的马蹄形，由纵行的气管环韧带将气管环相互连接。气管颈段的前方由浅入深为皮肤、皮下组织、颈浅筋膜、颈深筋膜浅层及其在中线形成一颈白线，为气管切开术的入路处。中线两侧有被颈深筋膜中层包被的胸骨舌骨肌和胸骨甲状肌。在颈浅筋膜与颈深筋膜浅层之间有两侧颈前静脉的分支和跨越中线的颈前静脉弓。在气管颈段第2～4气管软骨环的前方有甲状腺峡部横过，有左右甲状腺上、下动脉的分支吻合。气管颈段的两侧，上部有甲状腺侧叶覆盖，下部与颈总动脉相邻，愈近胸骨上缘，颈总动脉与气管的距离愈近。在气管与食管之间的沟内有喉返神经通过。气管颈段的位置可随头的俯仰和转动而变动，仰头则气管颈段的位置变浅而长，俯头则气管的位置深而短，气管可随头转动而侧向移动至转动侧，故气管切开术的体位，应为仰卧位，头尽量后仰，并保持正中位，使气管颈段变浅而长，有利手术操作，也避免损伤气管邻近的重要组织结构。气管切开的部位一般在气管颈段3～4环正中。一般不低于第5环，以免损伤颈部重要血管。

第七节 颈前外侧区解剖的临床意义

（一）颈前外侧区解剖结构复杂，且通过重要的大血管、神经上连颅内、下通胸腔。颈部除自身组织可能发生的多种疾病外，尚有口腔颌面部、鼻咽部及胸腔的疾病也可表现在颈部，如口腔颌面部恶性肿瘤，鼻咽癌、胸腔癌肿均可通过淋巴道转移至颈部，有时颈部转移灶较原发灶表现为早，因此颈部包块的诊断和鉴别诊断是临床较为复杂而疑难的问题。要作好颈部包块的诊断和鉴别诊断，必须要有熟练的颈部解剖知识，根据包块的部位，性质与周围组织的关系，以及临床症状体征等，再结合影像学、组织学等方法才能较准确地作出诊断，从而制订正确的治疗方案。

（二）口腔颌面颈部淋巴结组织十分丰富，口腔颌面部恶性肿瘤常通过淋巴道转移至颈部淋巴结，因此颈淋巴清扫术是治疗口腔颌面部恶性肿瘤重要的也是常用的治疗方法之一。颈淋巴清扫术的术式有多种 。根治性颈淋巴清扫术为清除颈前外侧六个小三角区内的淋巴组织以及胸锁乳突肌、肩胛舌骨肌，颈内、外静脉及其属支、副神经、颈丛神经（膈神经除外）、颌下腺、腮腺下极及该区域内的所有淋巴组织、脂肪蜂窝组织等。应保留颈总动脉、颈内动脉、迷走神经、膈神经、舌下神经及舌神经（舌癌、口底癌除外），面神经下颌缘支以及椎前筋膜深面的所有组织。此外尚有保留颈内静脉、胸锁乳突肌的功能性颈清扫。应根据肿瘤性质和淋巴结转移情况进行选择。

（三）颅内静脉血液的血流除主要从颈内静脉引流外，还可通过颅内，外静脉的交通支引流（见颅内、外静脉的交通）。因此一侧颈淋巴清扫术中切除一侧颈内静脉对颅内静脉回流影响不大，比较安全。但双侧同期颈淋巴清扫术则明显影响颅内静脉回流而增高颅内压，可能导致严重后果。临床上根治性同期双侧颈淋巴清扫术必须严密观察颅压的变化，并采取降低颅压的措施，以免危及病人生命。有文献报道保留双侧颈外静脉的双侧颈淋巴清扫术对减轻颅内高压及颌面部水肿有较好作用。为安全起见，可采用双侧分期手术，其间间隔时间以10天左右为宜。也可采用主要侧作根治性颈淋巴清扫，对侧作功能性颈清扫，以保证一侧颈内静脉的回流，也较为安全。

（刘松筠）

第九章　与颌面部有关的头部应用解剖

口腔颌面颈部上接颅脑，颅由颅底和颅顶组成，颅腔内有脑组织，脑是中枢神经系统最重要的组成部分。本章主要叙述与口腔颌面外科关系密切的颅顶和颅底的应用解剖。

第一节　颅　　顶

颅顶以眶上缘、颞下嵴、乳突基底、上项线和枕外隆凸的连线与颅底分界。由软组织（又称头皮）和颅顶骨组成。根据颅顶各层次结构特点，可将其分为额、顶、枕区和颞区两部分。

一、额、顶、枕区

（一）境界

前为眶上缘，后为枕外隆凸及上项线，两侧以颞上线为界。

（二）层次

覆盖于此区的软组织，由浅入深分为五层（图4-9-1），即皮肤、皮下组织、颅顶肌及帽状腱膜、腱膜下蜂窝组织和颅骨外膜。软组织深面为颅顶骨。

1. 皮肤　厚而致密，血管、淋巴管极为丰富，再生能力很强，损伤后容易修复。临床上可在此处多次切取表层皮片覆盖创面而不影响头发的生长，因此是一个良好的供皮区。皮肤内含有大量的毛根、毛囊、皮脂腺和汗腺，是疖和皮脂腺囊肿的好发部位。

2. 皮下组织

（1）皮下组织主要由致密结缔组织构成，结缔组织将其浅面的皮肤与其深面的帽状腱膜紧密相连，并形成许多纤维隔，隔间含有脂肪、血管、淋巴管及神经。当此层感染时，渗出物不易扩散，红肿限于局部，轮廓清楚，张力较大，压迫神经，故炎症早期即感剧痛。血管壁被其周围的结缔组织紧密固定，断裂后不易回缩，因而出血剧烈，须及时施行压迫、缝合等方法止血。

（2）头皮的血管、神经和淋巴管主要位于此层内。血管、神经多相伴而行（图4-9-2），具有辐辏状的行程。它们由前、后和两侧自下而上趋向颅顶中部，额区主要有眶上动、静脉和眶上神经；颞区主要有颞浅动、静脉和耳颞神经；枕区主要有枕动、静脉和枕大神经。

由于上述血管、神经在行程上的特点，在作头皮单纯切开术时，应考虑切口的方向，以免损伤血管、神经主干。开颅术作皮瓣时，蒂应朝下，以保留入蒂的血管、神经主干在内，以利皮瓣的成活及原有的感觉。

头皮动脉的特点是吻合丰富，它们在同侧及对

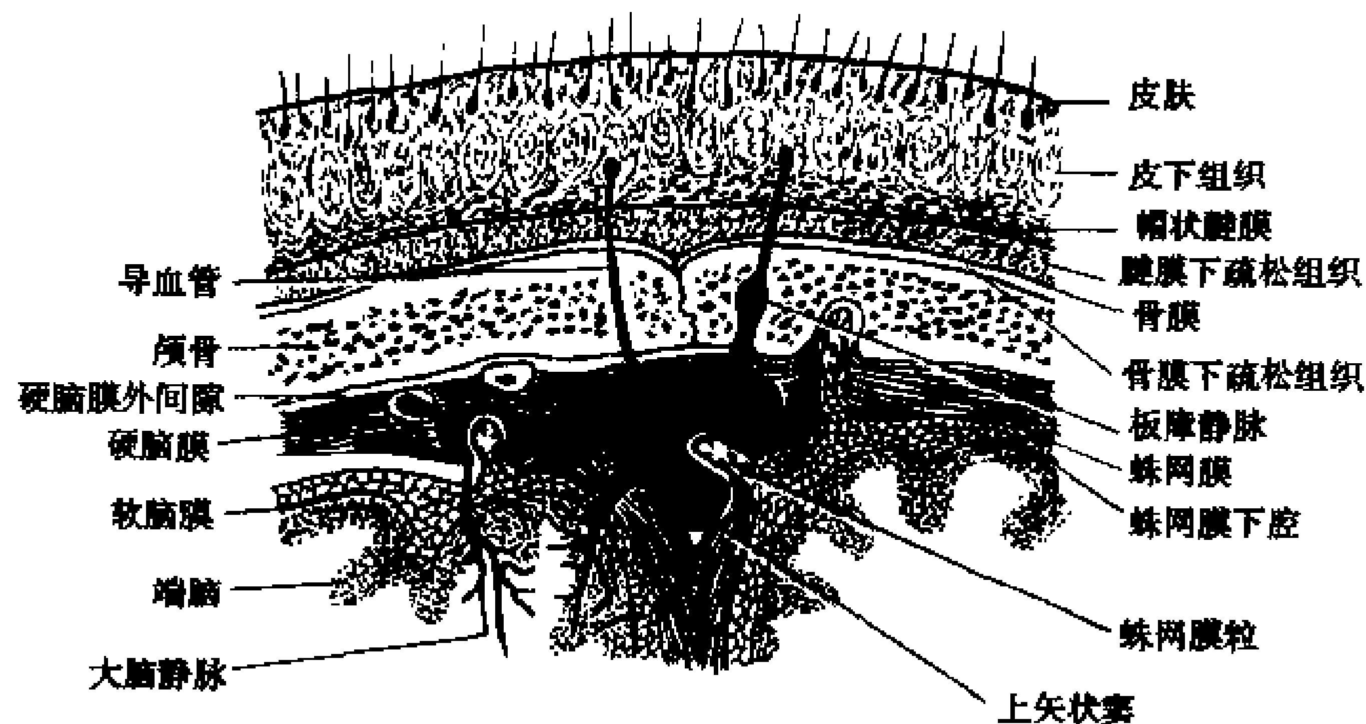


图4-9-1　额顶枕区额切面

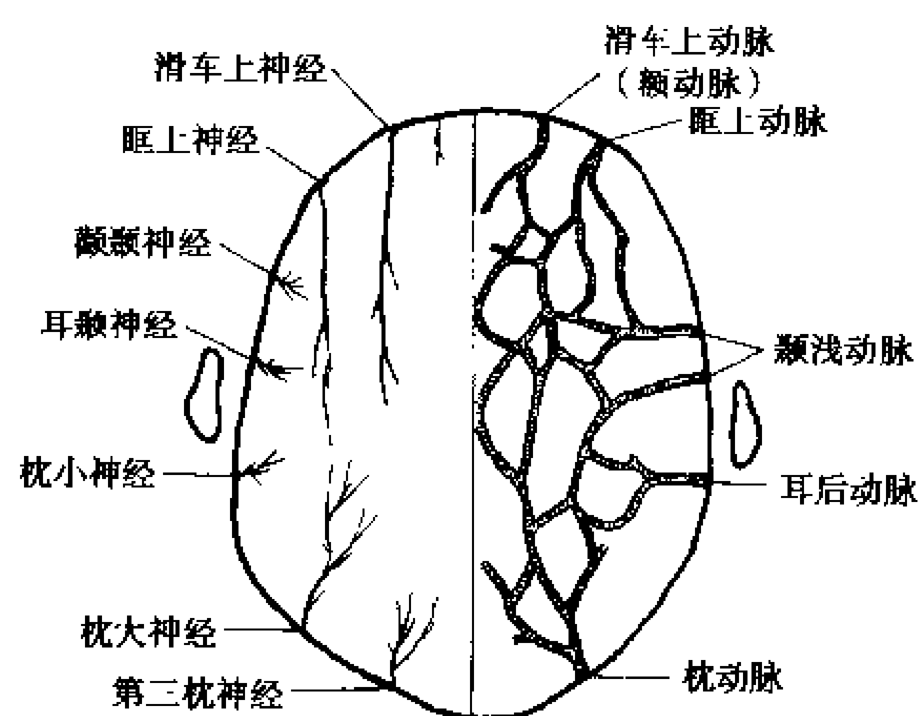


图 4-9-2 头皮血管、神经的分布

侧形成密集的动脉网，致使在裂伤后极易出血，虽结扎或压迫一侧血管主干也不可能完全止血。但由于血运丰富，组织再生和抗感染力强，伤口愈合迅速，撕裂伤所形成的窄蒂皮瓣常不致坏死，故损伤后清创缝合时应注意此一特点。

头皮静脉的特点是借导血管（顶导血管和乳突导血管等）与板障静脉或颅内硬脑膜静脉窦相通，头皮感染可通过导血管蔓延至颅内，反之亦然。

头皮神经分布的特点是相邻区域有重叠，因此，单纯的阻滞麻醉常不能得到满意的效果，在切口部位作局部浸润麻醉时，药物应注入皮下层内。

头皮内无淋巴结。淋巴管主要位于此层内，吻合丰富，分区不很严格。淋巴回流大致如下：额区淋巴回流至颌下淋巴结，顶区回流至耳后淋巴结，枕区回流至枕淋巴结。

3. 颅顶肌及帽状腱膜　帽状腱膜坚韧致密，位于此区中部，它前连额肌，后接枕肌，两侧至颞区逐渐变薄，形成颞浅筋膜。头皮裂伤如未伤及帽状腱膜，伤口并不裂开；若伤口裂开，说明裂伤至少深达帽状腱膜，特别是横向裂伤，由于额、枕肌收缩，裂口更大。帽状腱膜能经受较大的张力，故此层对修复广泛性头皮裂伤具有重要意义。

上述三层结构紧密结合，不易分离，宛如一层，当外伤头皮撕脱或开颅术翻转皮瓣时均成一片，临床上所称头皮，即指此三层而言。

4. 腱膜下蜂窝组织　又称腱膜下间隙，与颅骨外膜疏松结合，头皮撕脱即自此层分离。若此层内积血或积脓时，可蔓延至全颅顶。此层感染，脓液可破坏其深面的骨膜甚至引起颅顶骨坏死；也可使穿行其内的导血管发生血栓进入颅内静脉窦，故临床上常称此层为颅顶的“危险区”。但腱膜下蜂窝组织在治疗中亦有其意义，自 1976 年 Radovan 报道软组织扩张器应用于临床以来，其使用范围已扩展至头皮扩张，以修复秃发区，其根据是利用疏松的帽状腱膜下蜂窝组织置入头皮扩张器，因腱膜下蜂窝组织深面有坚硬的颅骨作衬垫，故可用头皮扩张器来扩张其浅面的头皮。其方法是在秃发区周围做切口，于帽状腱膜下分离腔隙，埋入头皮扩张器。一次可修复占有毛发头皮面积 1/2 的秃发区，但所需扩张头皮应根据秃发区的面积而定，一般为秃发区面积的 2 倍，其中扩张的正常头皮一半用于修复秃发区，另一半用于闭合供发区，用此法修复秃发区较以往采用分次切除缝合法、插秧法、局部头皮瓣转移法和游离头皮瓣法修复秃发具有更多的优越性，从而被誉为当今治疗秃发最有效的美容方法之一。

5. 颅顶骨外膜　与颅顶骨借疏松结缔组织相连，唯在骨缝处与骨结合紧密，不易分开。所以在骨膜下积血或积脓时，因受骨缝限制，常局限于一块骨的范围内，可与弥漫性的帽状腱膜下积脓或积血加以鉴别。

6. 颅顶骨　此区的颅顶骨，由前向后为额、顶、枕骨的一部分组成。颅顶骨可分为三层，即外板、内板及其间的板障。内外板均由骨密质构成。外板厚，具有一定的弹性，内板则较薄而脆弱，故又称为玻璃样板。当一定限度的外力作用于颅顶时，外板可暂下陷，尔后由于其弹性作用随即恢复原状。但内板则往往在外板下陷时发生骨折。颅骨骨折后，骨折片可能向内刺破脑膜、脑血管或脑实质而发生相应的症状。板障由骨松质构成，内有板障静脉穿行的管道（图 4-9-3），在 X 线片上应注意与骨折线相鉴别。板障静脉通过导血管与颅外的皮下静脉及颅内的静脉窦相通，在颅内压长期增高的患者（如脑肿瘤或脑积水等），板障静脉和导血管可极度扩张而变粗，施行开颅术时，应注意止血。颅顶骨的血液供应主要来自颅顶软组织，因而在处理创伤或手术时应尽可能保存软组织与颅顶骨的联系。颅颌面切除术开颅时，应注意颅顶骨外板和内板的特性，以免钻孔时穿通内板，损伤内板深面的脑膜和脑组织。

自 20 世纪 80 年代颅面外科的先驱者 Tessier

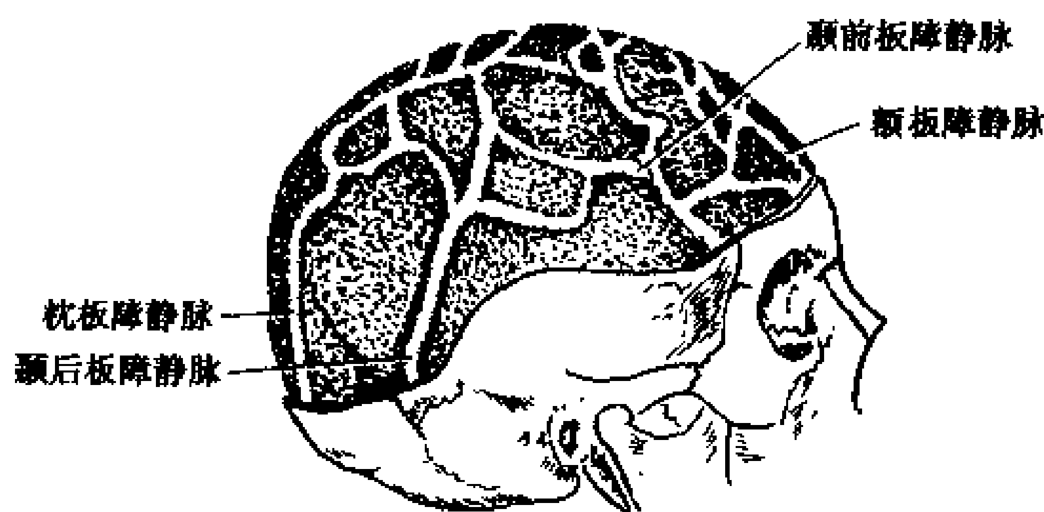


图 4-9-3 板障静脉

使用颅骨外板修复面部缺损以来，近数年颅骨移植已在我国颅面外科得到了应用，这是由于颅骨外板较肋骨和髋骨移植具有更多的优越性，如术后疼痛较轻、保存植骨量大、术后骨吸收量少、易于成活、抗感染力强和瘢痕隐蔽等。根据吴继聪等研究，颅骨移植的取骨区多在顶骨，其范围是矢状缝以外 1.5cm，颞上线最高点以内 1.5cm，冠状缝以后 1.5cm，人字缝以前 1.5cm，面积约为 $20cm^2$。该资料结果表明：国人顶骨厚度平均为 5.059mm，随年龄增长，顶骨厚度缓慢增加；顶骨中、后部较前部厚，板障层厚度随年龄增长变薄甚至消失。伊彪等认为：年轻者颅骨不仅薄且血运丰富，术中出血多；老年者虽然颅骨较厚，但主要为皮质骨，取骨术出血较少，但骨板劈开较困难。鉴于顶骨存在个体差异，因此，术前采用 CT 和（或）X 线体层片，了解取骨区颅骨的厚度，具有重要的临床意义。

二、颞　区

（一）境界

前为额骨颧突及颧骨额突的后缘，后为乳突基底和外耳门，上为颞上线，下以颧弓上缘为界。

（二）层次

由浅入深为：

1. 皮肤　前部较薄且可移动，后部与额、顶、枕区相似。

2. 皮下组织　皮下脂肪较少，其中主要有颞浅动、静脉及耳颞神经穿行。在此进行开颅术时，所作皮瓣蒂应朝下，且需将上述动、静脉和神经包括在内，以保证皮瓣的存活及原有的感觉。颞浅动脉平颧弓稍上方发出颞中动脉，穿过颞深筋膜，布于颞肌，并与颌内动脉的分支颞深动脉吻合，与颞浅动脉的顶支共同营养颞区。行颞区组织瓣（如颞筋膜瓣、颞肌瓣、颞肌筋膜瓣、颞肌颅骨膜瓣、颞肌颅骨瓣等）手术时，应注意保护上述血供。颞浅动脉在耳屏前约 1cm 上行，位置表浅，是测脉和压迫止血的部位，也是临床上施行动脉插管、灌注化疗药物、治疗面颈部恶性肿瘤的常用途径之一。

3. 颞浅筋膜　为帽状腱膜的延续部分，向下逐渐变薄后消失。

4. 颞深筋膜　致密坚韧，起于颞上线，向下分为两层附着于颧弓的内、外面。深层内面有颞肌部分纤维起始，故深层特别致密并含有腱纤维，此层裂开后，其裂缘坚硬似骨，应注意鉴别。

5. 颞肌　强大肥厚，手术如需切除其深面较薄的颞鳞，由于有颞肌和颞深筋膜的存在，其深面的脑组织也能得到足够的保护。

6. 颅顶骨外膜　较薄，在颞鳞处与骨质结合紧密，故此处很少发生骨膜下血肿。

7. 颅顶骨　此区颅顶骨主要由颞鳞及蝶骨大翼、颧骨和顶骨的一部分组成，其中以颞鳞最薄。此区颅顶骨内面有脑膜中动脉沟（图 4-9-4）。脑膜中动脉（前支）沟在蝶骨大翼内面向上前行走，在顶骨、蝶骨大翼、额骨、颞鳞四骨结合处即翼点（体表投影相当于一手拇指垂直置于颧骨额突之后，另一手食、中二指横置于颧弓上方所成的夹角（图 4-9-5），约有半数人形成骨管，脑膜中动脉前支即在此管通过。颞部外伤骨折易损伤脑膜中动脉（特别是上述骨性管处）形成脑膜外血肿。脑膜中动脉前支的行径邻近中央前回，故该支受伤所产生的血肿，可压迫中央前回，引起对侧面肌和对侧上肢肌首先出现瘫痪。若血肿扩大时，亦可引起对侧下肢

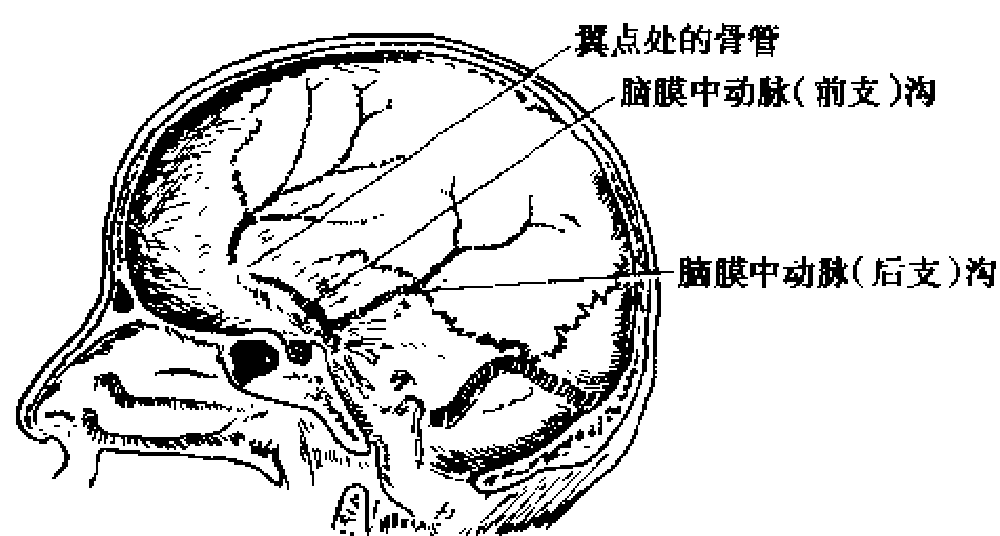


图 4-9-4 脑膜中动脉沟

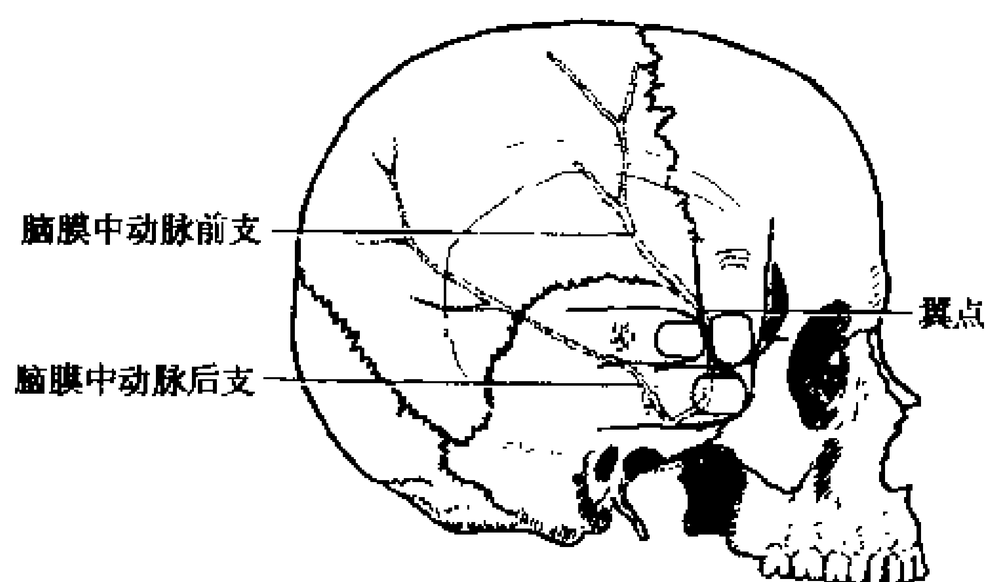


图 4-9-5 脑膜中动脉的体表投影

瘫痪等症状。

第二节 颅　　底

颅底（base of the skull）由额骨、筛骨、蝶骨、颞骨及枕骨等连接而成。颅底分为内、外两面。

一、颅底内面

颅底内面（interior of the base of the skull）起伏不平，与脑底外形相适应。由前向后，可见呈阶梯状的颅前窝、颅中窝和颅后窝（图 4-9-6）。

（一）颅前窝

颅前窝（anterior cranial fossa）承托大脑半球额叶，由额骨眶部、筛骨筛板、蝶骨小翼和体的一部分构成，借蝶骨小翼的后缘及交叉沟前缘与颅中窝分界。颅前窝内筛板位居中央，形势低洼，板上有筛孔，通过嗅神经根丝。

颅前窝位于鼻腔和眼眶的上方，其间仅隔以薄层骨板，颌面部损伤波及颅前窝发生骨折时，常引起鼻腔和眼周围出血；如伤及嗅丝，可出现嗅觉障碍；若脑膜同时撕裂，可出现脑脊液鼻漏。

（二）颅中窝

颅中窝（middle cranial fossa）较颅前窝为低，由蝶骨体和大翼、颞骨岩部的前面及鳞部构成。借颞骨岩部的上缘和蝶骨体后缘的鞍背与颅后窝分界。

颅中窝的中部为蝶骨体，体上部形如马鞍者名蝶鞍。中国人前后径平均约为 12.0mm，横径约为 14.0mm，深径平均约为9.5mm。鞍中央凹陷称垂

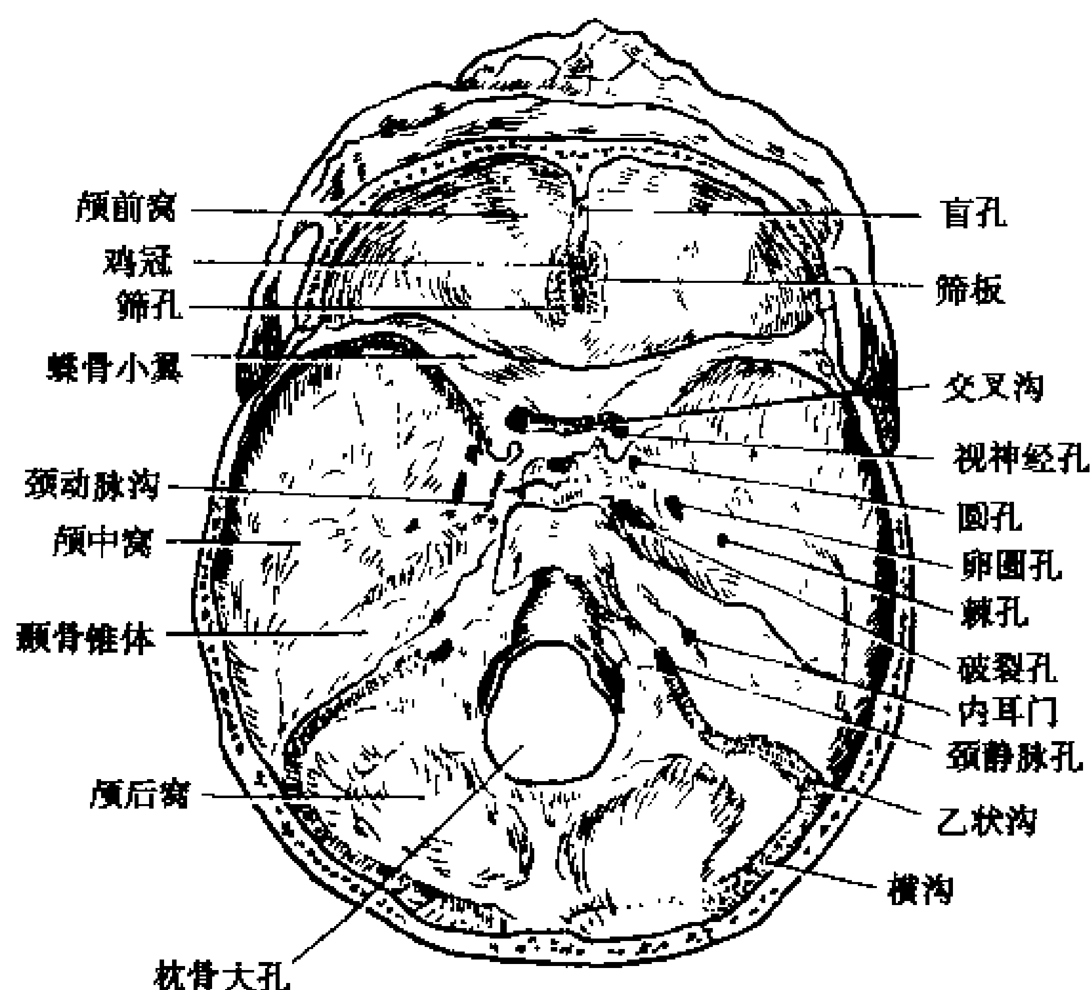


图 4-9-6 颅底内面

体窝，容纳脑下垂体。垂体发生肿瘤时，可见X线片上蝶鞍扩大变形。蝶鞍两侧有海绵窦，经眼静脉与内眦静脉相通，经破裂孔导血管和卵圆孔网与翼丛相接。

颅中窝的孔、管、裂和压迹主要有7对：

1. 视神经孔　位于蝶鞍前交叉沟的两侧，有视神经及眼动脉通过。

2. 眶上裂　位于蝶骨大翼和小翼之间，向前通眼眶，有动眼神经、滑车神经、外展神经、眼神经及眼上静脉通过。眶上裂骨折时，若伤及动眼、滑车、外展及眼神经时，则发生损伤侧眼球完全固定、上睑下垂、瞳孔散大、额部皮肤感觉和角膜反射消失，此即眶上裂综合征。

3. 圆孔　位于眶上裂内端之后方，上颌神经经此向前达翼腭窝。

4. 卵圆孔　位于圆孔的后外方，有下颌神经及导血管经此向下达颞下窝，脑膜副动脉经此人颅。

5. 棘孔　位于卵圆孔的后外方，有脑膜中动脉及下颌神经返支经此孔入颅腔，向前外走行，分为前、后两支，布于硬脑膜。根据脑膜中动脉前后支的分支处与棘孔的关系，可分为低、中、高三型：①低位分支型，约占52%，为分支处距棘孔20mm以内；②中位分支型，约占23%，为分支处距棘孔20～30mm之间；③高位分支型，约占25%，为分支处距棘孔30～45mm之间。

根据皮昕等对颅骨脑膜中动脉沟的X线片和直接观察研究表明：脑膜中动脉前支经过关节结节的颅腔面者占93%；脑膜中动脉后支经颞下颌关节窝的颅腔面者占59%，颞下颌关节手术时，若不慎损伤脑膜中动脉或其分支，由于脑膜中动脉前、后支与同侧及对侧的脑膜前、后动脉均有吻合，故结扎同侧颌内动脉或颈外动脉均难以完全止血，唯一的方法是开颅止血。

颅中窝蝶鞍两侧有海绵窦，该窦内有颈内动脉和外展神经通过，窦的外侧壁有动眼神经、滑车神经和眼神经穿行，颅颌面切除术中该处应视为禁区。眶上裂、圆孔、卵圆孔和棘孔，排列在一条弧形线上，颅颌面切除术中，颅中窝切除凿骨线即循上述弧形线进行，切割时不应越过此线，以免损伤上述结构及颞骨岩部内的颈内动脉。正常两侧圆孔、卵圆孔的孔径可相差2mm，若两侧同名孔径对比相差3mm以上且孔缘不整齐者，应视为肿瘤破坏所致。

6. 三叉神经压迹　位于颞骨岩部前面近尖端处，承托三叉神经半月节。

7. 破裂孔　位于颞骨锥体尖端和蝶骨体之间，颈内动脉经此人颅。

严重的颌骨骨折常伴有颅底骨折，多波及颅中窝，若蝶骨体骨折，伤及脑膜和蝶窦粘膜时，可使蛛网膜下腔与蝶窦相通，患者可出现脑脊液鼻漏；颞骨岩部骨折伤及内耳时，可引起晕眩及平衡障碍；若伤及面、听神经，可出现面神经麻痹和失听；若骨折累及鼓室盖并连同脑膜一并撕裂，脑脊液即流人鼓室，并可经咽鼓管咽口流至鼻腔，出现膜脊液鼻漏；若同时伴有鼓膜破裂，则可出现脑脊液耳漏。

（三）颅后窝

颅后窝（posterior cranial fossa）最为低洼，主要由枕骨和颞骨岩部的后面构成，容纳小脑、脑桥和延脑。颅后窝中央最低处有枕骨大孔。中国人枕骨大孔以卵圆形、菱形和椭圆形为多，其长径平均约为36.5mm，宽径平均约为30.2mm，该孔两旁主要有3对孔：

1. 舌下神经管内口　位于枕骨大孔的前外侧缘上方，有舌下神经通过。

2. 颈静脉孔　位于舌下神经管内口的外上方，孔内有颈内静脉、Ⅸ～Ⅺ对脑神经通过。

3. 内耳门　位于颞骨岩部的后面，颈静脉孔的上方，孔内有面、位听神经及内耳血管通过。

颅底骨折波及颅后窝的颈静脉孔伤及Ⅸ～Ⅺ对脑神经时，患者可出现喝水发呛、吞咽固体食物困难、声音嘶哑、胸锁乳突肌及斜方肌麻痹，此即颈静脉孔综合征。

颅底各孔、裂、管内穿行的重要神经、血管见表4-9-1。

综上所述，颅底在结构和毗邻关系上具有下列特点及临床意义：

(1) 颅底骨各部骨质厚薄相差悬殊，其中以颅前窝骨质最薄，颅中窝次之，颅后窝最厚。骨质薄弱处为颅底骨折的好发部位。颅底（特别是颅中窝）有许多血管和脑神经穿行的孔、裂和管道，并含有某些腔窦（如鼓室、蝶窦等），成为结构上的薄弱点。因此，外伤时易发生骨折，并可能伴随相应部位的脑神经和血管损伤。

表 4-9-1 颅底各孔、裂、管内穿行的重要神经、血管

部位	穿行的神经、血管
筛孔	嗅神经的根丝
视神经孔	视神经、眼动脉
眶上裂	动眼、滑车、外展、眼诸神经、眼上静脉
圆孔	上颌神经
卵圆孔	下颌神经，接连翼丛和海绵窦的导血管及脑膜副动脉
棘孔	脑膜中动脉及下颌神经返支
破裂孔	颈内动脉及破裂孔导血管
内耳门	面、位听神经
颈静脉孔	舌咽、迷走、副诸神经，颈内静脉
舌下神经管	舌下神经
枕骨大孔	延脑与脊髓在此分界，并有椎动脉及副神经的脊髓根通过

（2）颅底骨与相应部位的硬脑膜结合较紧密，外伤后二者之间不易形成硬膜外血肿，却容易在颅底骨折的同时，伴随硬脑膜和蛛网膜撕裂，导致脑脊液漏。颅颌面切除术剥离颅前窝或颅中窝的硬脑膜时，应注意颅底骨与相应部位的硬脑膜结合较紧密的特点。

（3）颅底内面与脑底面仅隔以脑膜，外面紧邻翼腭窝、颞下窝和咽旁间隙等处，上述部位的炎症或肿瘤可经邻近的孔、裂侵人颅内。颅底骨折时，有时亦可伤及脑实质而产生相应的症状。

二、颅 底 外 面

颅底外面（external base of the skull）高低不平，结构复杂。通过两侧颞下颌关节窝前缘的线，将颅底外面分为前、后两部（图 4-9-7）：

（一）前部

包括下列内容：

1. 硬腭　由上颌骨腭突及腭骨水平板构成。其周缘为牙槽骨弓，弓上有与牙根形态和数目相适应的牙槽窝。硬腭中线称腭中缝，其前端有切牙孔。硬腭后外侧部平对上颌第三磨牙处，有腭大孔，其后有腭小孔。切牙孔和腭大孔分别是临床鼻腭神经和腭前神经阻滞麻醉的部位。

2. 蝶骨翼突　分为内侧板和外侧板，两板间夹有翼突窝。翼内板下端尖锐，弯向外侧即翼突钩。腭裂手术时常将翼突钩凿断或在蝶骨翼突内侧板和外侧板之间劈开，减轻腭帆张肌的张力，以利组织减张缝合。

3. 颞下窝顶部　由颞骨和蝶骨大翼的颞下面

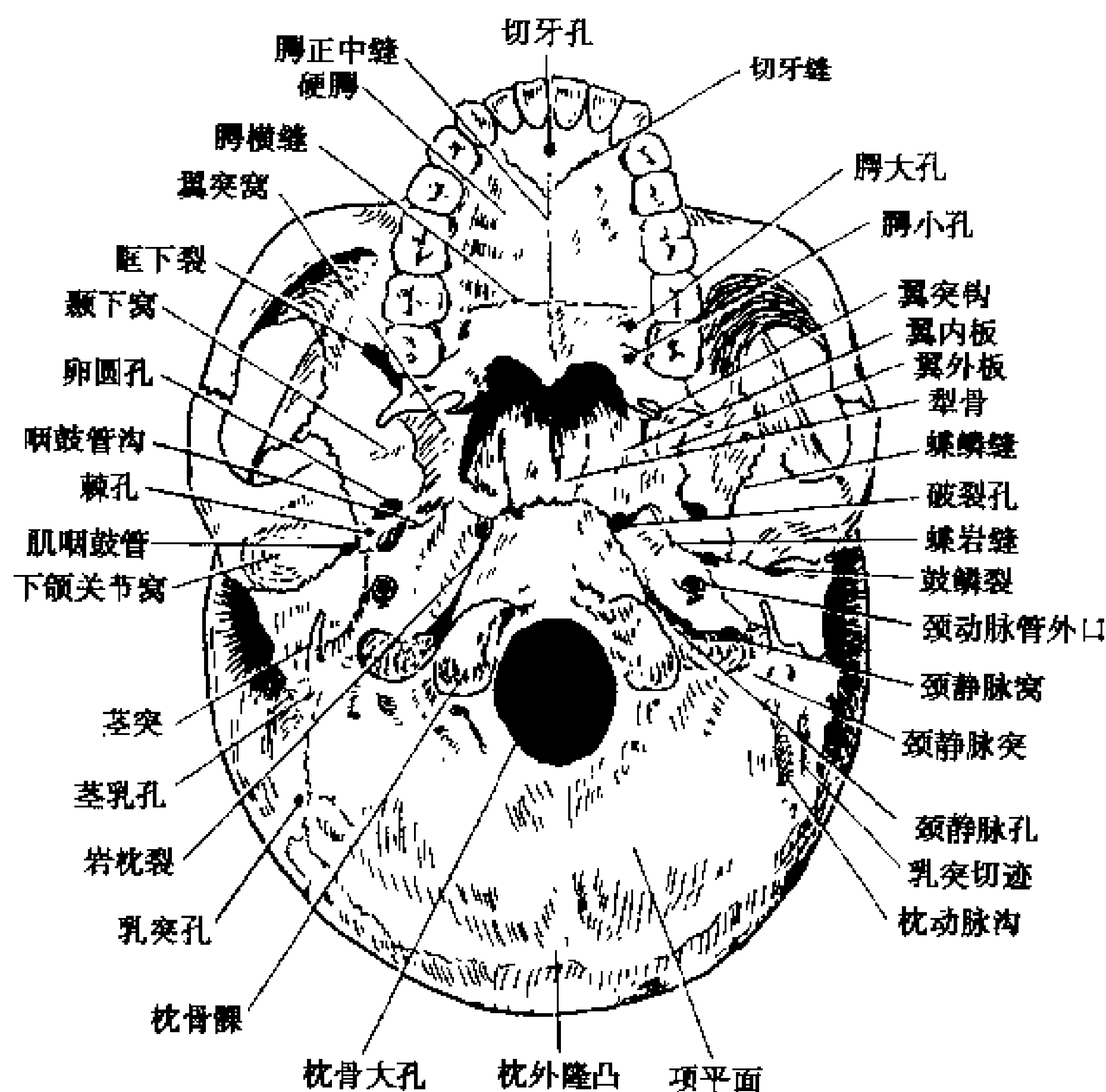


图 4-9-7 颅底外面

构成。颞下窝向上通颞窝，经眶下裂通眼眶，经翼上颌裂通翼腭窝。

（二）后部

从应用解剖角度的着眼点，应以茎突为解剖标志进行描述，乃因：①茎突为一骨性标志，位于乳突的前内方，手术时易于寻找。②茎突浅面有面神经主干及颈外动脉越过，茎突深面邻近颈内动、静脉和Ⅸ～Ⅻ对脑神经，茎突有标志其浅面和掩护其深面大血管和神经的作用，现分述如下：

茎突为颞骨鼓部下方伸出的锥形突起，指向下前方，正常长约25mm，超过此范围者称为茎突过长。茎突的浅面有颈外动脉和面神经，面神经距茎突根部约10mm。茎突根部的后外方有茎乳孔，茎乳孔的后外方为乳突。根据皮昕对74侧颅底血管神经孔等结构的观测表明：茎突根部的内方有颈静脉孔，该孔的外缘距茎突根部的内缘约3mm。颈静脉孔前有颈动脉管外口，分隔两者间的骨板下缘厚约1.87mm。颈静脉孔外侧部有颈内静脉，颈静脉孔内侧部有舌咽神经、迷走神经和副神经出颅，此三神经刚出颅时介于颈内静、动脉之间，此后舌咽神经在颈内静、动脉之间弯曲向前；迷走神经下行于颈内静脉和颈内动脉之间；副神经越过颈内静脉浅面向下后走行。无论是颈内静、动脉还是舌咽神经、迷走神经和副神经，它们均位于茎突深面，茎突有标志其浅面和掩护其深面大血管和神经的作用。颈静脉孔和颈动脉管外口的外侧，有鼓板向前内延伸，其下缘较上述二血管孔之下缘分别约低5mm和2.5mm。在颈动脉管外口前外方有蝶骨角棘，角棘之外侧有颞下颌关节窝内缘，相距约7mm；角棘之前方为棘孔（通过脑膜中动脉），两者之间的最短距离约为5.6mm。棘孔之前内侧有卵圆孔（通过下颌神经），二者之边缘最短距离约3.5mm。在咽旁、颞下间隙进行手术时，若能以茎突或鼓板下缘为标志，来推测上述各孔的方位和距离，以辨别有关重要血管神经，从面有助于手术的顺利进行。卵圆孔长径约为8.0mm，卵圆孔宽径约为4.5mm。正常两侧卵圆孔的孔径可相差2mm，若两侧同名孔相差3mm以上且孔缘不整齐者，应视为肿瘤破坏所致。

茎突上除有茎突舌肌、茎突舌骨肌和茎突咽肌起始外，其末端尚有茎突下颌韧带和茎突舌骨韧带起始。茎突、茎突舌骨韧带、舌骨小角和舌骨体共同组成茎突舌骨链。茎突前为扁桃体窝，若茎突舌骨链骨化，可在扁桃体窝周围触及骨性突起。茎突深面后下方有颈内动、静脉，外侧有面神经、颈外动脉；若茎突舌骨链骨化后，由于其毗邻关系复杂，当头旋转时可压迫颈内动脉，引起眼部、颅底部疼痛、视力模糊、眩晕，甚至晕厥；若压迫颈外动脉及其分支枕动脉、颞浅动脉和颌内动脉，可引起眶下部、颞部、耳部和枕部疼痛，此即颈动脉综合征。茎突与寰椎横突之间有舌咽神经、迷走神经、副神经和舌下神经通过，若受茎突过长或茎突舌骨链压迫，则可引起相应的症状，如咽部异物感、吞咽困难、声音嘶哑、发音障碍等症状；茎突舌骨链位置偏斜亦可产生上述症状。此外，下颌骨后退正颌手术时，若后退困难，应摄片检查是否因茎突舌骨链骨化，使后退手术受阻。

（皮　昕）

参考文献

1. 王兴，张震康．中国美貌人群颜面结构及冠状断面对称性的研究．现代口腔医学杂志，1990，4(1):24
2. 王兴，张震康，等．中国美貌人群颜面结构相互关系的三维测量分析．中华口腔医学杂志，1991，26(2):67
3. 张立棠编著．实用美容化妆．沈阳：辽宁教育出版社，1988
4. 王惠芸．牙体解剖生理学报．北京：人民卫生出版社，1958
5. 皮昕主编．口腔解剖生理学．北京：人民卫生出版社，1994
6. 陈安玉，胡国玉，陈治清著．口腔矫形应用解剖生理学．成都：四川人民出版社，1979
7. 皮昕．颞下颌关节窝的解剖研究．中华口腔医学杂志，1987，1:38～40
8. 皮昕，杜昌连，陈力．髁状突向前生理运动范围的研究．中华口腔科杂志，1985，4:234～235
9. 皮昕．颞下颌关节盘的扫描电镜．中华口腔科杂志，1988，3:150～151
10. 皮昕．关节盘-锤骨韧带在颞下颌关节功能紊乱中对听力的可能影响．口腔医学纵横杂志，1986，1:3～4
11. 皮昕．颞下颌关节窝和关节结节与脑膜中动脉关系的应用解剖．口腔医学纵横杂志，1990，2:67～68
12. 孟扬．关节盘-锤骨韧带的形态结构及功能．中华口腔医学杂志，1980，6:326～328
13. 陈传俊，皮昕．翼外肌上头与颞下颌关节的形态学联系及其意义．口腔医学纵横杂志，1995，4:218～220

14. 张立，孙莉，马绪臣．翼外肌上头与颞下颌关节盘关系的研究．中华口腔医学杂志，1998，5:267～269
15. 上海第二医科大学主编．口腔颌面外科学．北京：人民卫生出版社，1987．295
16. 皮昕．有待明确的数个蜂窝组织间隙．临床口腔医学杂志，1994，4:193～195
17. 刘毅，陈璧．扩张术治疗瘢痕性秃发 77 例临床总结．中国医学美学美容杂志，1997，6(4):183
18. 皮昕，梁焕友，皮婧．咽旁颞下区的外科解剖钥匙——茎突．口腔医学纵横，1998，14(4):204
19. 吴健聪，吕春堂，姚远，等．顶骨作为植骨材料的解剖学研究．中华口腔医学杂志，1993，28(4):240
20. 吴海燕，何光篪等．舌粘膜及粘膜下血管网的构筑及其临床意义．解剖学报，1988，19(4):357
21. 袁桂琴，廖瑞等．胎儿舌粘膜微血管铸型的扫描电镜观察．中华口腔科杂志，1985，20(2):91
22. 赵启超，王永祥．舌的淋巴流向．解剖学杂志，1988，11(3):175
23. 伊彪，王兴，等．颅骨移植在口腔颌面外科中的应用．中华口腔医学杂志，1996，31(3):179
24. 湖北医学院主编．口腔解剖生理学．北京：人民卫生出版社，1980
25. 陈日亭著．颌面颈手术解剖．北京：人民卫生出版社，1984
26. 周树夏主编．手术学全集．口腔颌面外科卷．北京：人民军医出版社，1994
27. 温玉明等．保留颈外静脉的双侧颈淋巴联合根治术．华西口腔医学杂志，1988，6(2):73
28. 王翰章，王模堂，王大章主编．口腔颌面外科手术学．北京：人民卫生出版社，1980
29. Romancs GJ, Cunningham's Manual of practical anatomy. Vol. 3. Head and Neck and Brain. 4th ed. Oxford Univ Press, 1979
30. Wheeler R C. Dendal Anatomy, Physiology and Occlusion, 5th ed. Washington. H W Saunders Company, 1974
31. Wheeler, R. C. A Text book of Dental Anatomy and Physiolgy. Philadelphia. W B Saunders Company, 1974
32. Brand R. W. Anatomy of Orofacial structures. London. C V mosby Company, 1982
33. Cappentier P Yung JD, Yung R, et al. Microscopical study of the superior lateral pterygoid muscle's attchement. J Dent Res, 1986, 65:1033
34. Porter MR. The attachment of the lateral plerygoid muscle to the meniscuse. J Prosthet Dent, 1970, 24:555～561
35. Wilkinson TM. The relashationship between the disk and the lateral ptrygoid muscle in human tempromandibular joint. J Prothet, 1988, 60:715～724
36. Chiu SW, Clark KF. The facial soft tissue profile of southern chinese: prosthodondic codsiderrations. Journal of prosthetic dentistry, 1992, 5:839
37. Grodinsky M. The fasciae and fascial space of the head and neck and adjacent regions. Ame J Anat, 1938, 63:376
38. Bransby-Zachary GM. Sub-masterical space. Br dent J, 1948, 84:10
39. Gallia L. Management of buccal space masses. Otolaryngol. Head Neck surg. 1981, 89:221
40. Laskin DM. Anatomic consideration in diagnosis and treatment of pdpntcgenic infections. J Ame dent Surg, 1964, 69:308
41. Dingman RO. The mangement of acute infections of the face and jaws. Am J Orthodont, 1939, 25:780
42. Caller FA, Ygles L. Infections of the lip and face. Surg Gynetet, 1935, 60:277
43. Hollinshead WH. Anatomy for surgens. Vol 1. The head and neck, 3rd ed. New York: Harper Publishers, 1982

第五篇

CHINESE STOMATOLOGY

口腔生理学

主编　王惠芸　易新竹

作者　王惠芸　易新竹　刘子军

第一章　牙体形态、牙的排列、上下颌牙咬合接触的生理

牙是人体的重要器官之一，它的主要功能是咀嚼食物；但它还有许多与人体生理功能不可分割的关系，例如发音、语言、面形、呼吸、表情等。因此，也只有从人体功能的基础上，才能认识牙体、牙列及咬合的生理意义。

第一节　牙体形态的生理意义

一、牙冠的功能形态

牙冠是牙齿直接咀嚼食物的功能部分，其形态特点与咀嚼食物有直接关系。前牙的牙冠呈楔形、颈部厚而切端薄，切端呈嵴，利于切割食物。尖牙仍为楔形牙冠，但有一突出结构，即牙尖，为尖锥形，有4嵴和4斜面，可以穿透食物而撕裂之，可以施展较大的力，为肉食动物的特征。前磨牙与磨牙的牙冠均为立方形，后者的近远中宽度大于前者，犹如“磨子”，故称“磨牙”。磨牙的𬌗面有：牙尖，可以穿通食物；尖与凹接触，可以碎裂食物；牙尖的斜面与斜面接触，是磨细食物的重要部位，𬌗面上的发育沟是食物流通的道路。

二、牙根的固位形态

牙根在牙槽窝中，承受着牙冠在咀嚼食物时所施的力，此力来源于咀嚼肌，施于牙冠上，传授给牙周组织，使牙体在牙槽窝中能够保持稳固。

牙根在牙槽窝中的固位形态有多种多样，长根比短根稳固，扁根比圆根稳固。根的长度与牙的功能相关，尖牙的根较切牙的根长，以承受其撕裂食物的较大之力。

牙根的分叉有利于牙在牙槽中的稳固：3根优于2根，2根优于单根。上颌6牙为3根，最稳。

牙根的形态与牙的固位有关：上颌中切牙的牙根短而略圆，其在牙槽中的稳固程度较其他牙差。牙根尖端的弯曲形态也有助于牙的固位。

牙根侧面上的长形下凹，使牙槽骨充塞其间，可以增加牙在牙槽中的稳固程度。

第二节　牙排列的生理规律

全口牙齿的生长、排列是很有规律的，其排列的目的是要达到口腔功能——咀嚼、语音和面形谐调的目的。认识全口牙排列的规律，了解其排列的生物学意义，便可用以检查、诊断临床患者的牙列是否正常，如有异常，应当如何处理，从而达到正常标准。

牙齿生长在上、下颌骨的牙槽窝中，牙槽骨为牙齿萌出的基础，牙槽突又与上颌骨和下颌骨的体部相连，上颌骨的体部小于其牙槽突，上小下大，尤以前端最为显著，约成60°向前倾斜（图5-1-1），上颌切牙从中长出，与𬌗平面所构成的交角，也约60°左右。此突度为颌面部前方外形自然丰满的标志。上颌两侧的牙槽突均向外倾斜，后牙，特别是磨牙依牙槽突的方向长出，自然就是向颊侧倾斜；下颌骨前端的牙槽突微向前方倾斜；下颌切牙从牙槽中萌出亦稍前突；下颌两侧牙槽骨比上颌对应部分较宽，下颌磨牙自其中萌出，则微向舌侧倾斜，从而达到上下牙咬合接触的目的。

上、下颌牙的斜度顺应上下颌骨及其牙槽部之自然，还要达到适当的超𬌗与覆𬌗，不仅有如上所述的牙槽骨与颌骨的大小为其基础，还有牙体形态与下颌运动的关系。上下牙体形态的差别，要达到广泛密切的接触，无论是静止和运动中，均需有一定的超𬌗与覆𬌗，才能保持有接触关系，也才有功能。如若不然，对刃和对尖，下颌一动，上下牙即无接触，也无功能。

此外，上下牙排列的规律还与颞颌关节及下颌运动密切相关，髁突的运动方向，主要是向下向前，𬌗曲线与超覆𬌗有利于下颌运动中上下牙还有一定的接触关系。

𬌗平面：从下颌中切牙的近中切角与下颌双侧

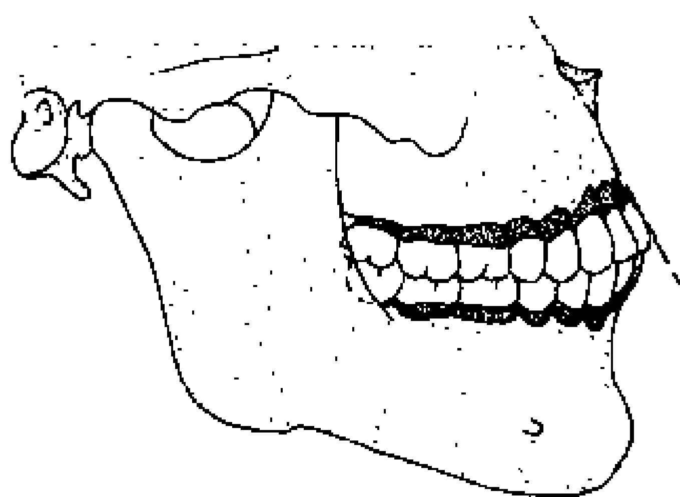


图 5-1-1 牙体倾斜度与牙槽突一致

第二磨牙远颊尖联线所构成的假想平面（图 5-1-2），前低后高，与颞颌关节、升颌肌、咬合三者的位置（后高前低）是一致的，有利于下颌运动，并保持运动中部分牙的接触。



图 5-1-2 𬌗平面

上颌牙列中线与人中、上唇系带一致；从双侧髁突中点至下颌中切牙的近中邻接点联线，构成一个等边三角形，称 Bonwill 三角（1920）。根据笔者的复查结果是多数人为等腰三角形，少数人是等边三角形。总之，表示两侧对称。

综合颅、颌、牙列与咬合的自然法则（图 5-1-3）：

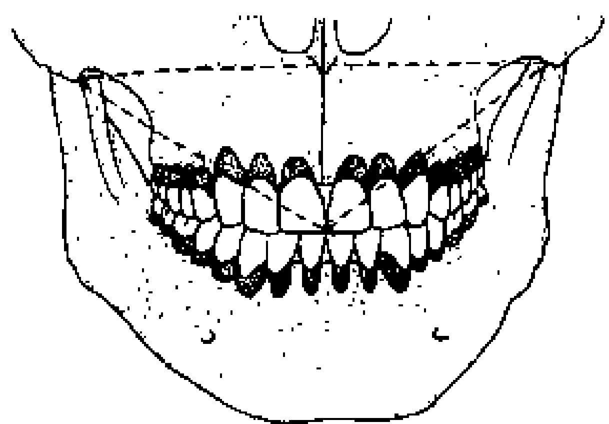


图 5-1-3 人中、颞颌关节、牙列中线的对称

①上下牙列中线一致；②并与人中一致；③双侧颞颌关节至牙列中线的距离相等。

因此，正常情况下，张口运动中，下颌不偏左也不偏右，在临床上可用此标准检查患者的颅颌系统功能正常与否，并用以验证颅颌功能紊乱患者的治愈标准。

第三节 正中𬌗与牙尖交错𬌗

正中𬌗是口腔医学沿用已久的一个名词，牙尖交错𬌗则是近 30 年来口腔医学文献上才见到的新名词，二者所指为同一目标，究竟有无实质性的区别，则是一个科学问题。

正中𬌗上下颌牙的接触关系是：除下颌中切牙外，其余各牙均是一牙与对颌二牙接触，这种咬合关系下的下颌位多在正中，因此称其为正中𬌗。但实际上是：这种𬌗关系的下颌位置则不一定在正中，有偏左或偏右的；而这种偏向（不在正中）恰恰是一种异常表现。因此，牙齿的咬合关系并非颌位的标志，正中𬌗这个名词就不适用了。将正中𬌗改名为牙尖交错𬌗，只有𬌗接触的含义；至于这种𬌗关系的下颌位置，在正中者为正常，不在正中者则为异常。由于科学的进步，现已认识牙尖交错𬌗时的下颌位置，有正中与不在正中之区别；其在正中者方为正常。因此，将笼统的正中𬌗改为牙尖交错𬌗，则是口腔科学的一项进步。从此，提出了“𬌗与颌位”的关系。研究“𬌗与颌位”的科学，已成专科，是为“𬌗学”。本节将用“𬌗学”的观点，介绍牙尖交错𬌗的新概念。

一、咬合接触点计数的解剖学与生理学的差别

1．咬合接触点的解剖学计数　从颅骨的牙列上，或是口腔模型的牙列上，均可观察出上下颌牙咬合接触的解剖部位。根据 Hellman 的观察，如𬌗关系正常，正中𬌗时可有 138 个解剖接触点。

上前牙舌面	6
下前牙唇面	6
上颌前磨牙与磨牙的颊尖三角嵴	16
下颌前磨牙与磨牙的舌尖三角嵴	16
下颌前磨牙与磨牙的颊侧外展隙	8
上颌前磨牙与磨牙的舌侧外展隙	10
上颌前磨牙与磨牙的舌尖顶	16
下颌前磨牙与磨牙的颊尖顶	16
前磨牙的远中凹	8
磨牙的中央凹	12
下颌磨牙的近中凹	6

上颌磨牙的远中凹	6
上颌磨牙的舌沟	6
下颌磨牙的颊沟	6

以上计数，单凭解剖形态，未计咬合接触时颌面肌的用力大小，也不计人的精神状态。

2. 咬合接触的新概念　牙齿在牙槽窝中，藉纤维组织——牙周膜悬吊于其中，有一定的生理动度，与升颌肌的紧张度有关。用力咬牙与牙轻咬，咬合接触的点数和范围都是不同的。这一点已用实验证明。

采取咬合模型时，要控制升颌肌收缩（约1/3）的程度。牙体悬浮于牙槽中，升颌肌用力愈大，上下牙的接触愈紧密，接触点愈多。

1984年Millstein首次用硅橡胶在口内取牙尖交错殆（intercuspided occlusion，ICO）咬合模型，获得了ICO咬合接触的真实完整模型。

沿用此法取得硅胶咬合接触模型，将其置于透光台上，检测各部位的透光度，换算成相应的厚度。此厚度即上下颌牙之间的距离，表示上下颌牙接触的紧密程度。根据实验结果，将该距离20μm以下定为接触，20～40μm为潜在接触。结果是：上、下颌牙ICO共有咬合接触约72点，主要分布在后牙区，以第一磨牙最多，约7点，第二磨牙次之，约6点，前磨牙2～3点，前牙无接触，全口牙接触约72点（图5-1-4）。

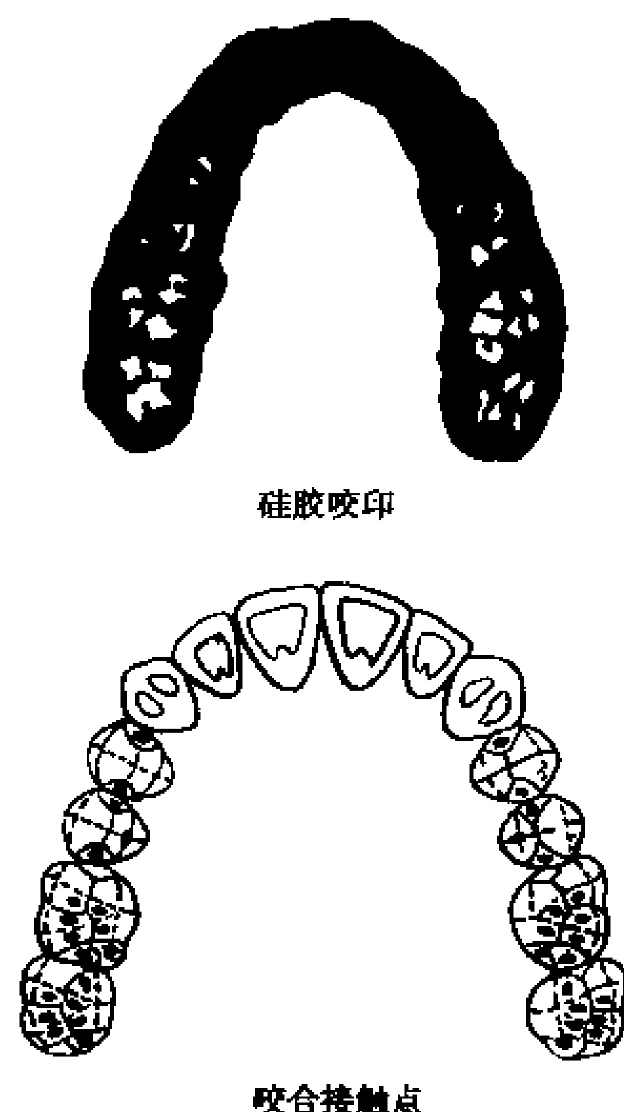


图5-1-4　ICO咬合接触点

咬合接触的新概念：根据以上研究结果，咬合接触就不仅是一个单纯的接触问题，而是在一种力量的驱使之下，那就是咀嚼肌力的作用，升颌肌的收缩。因此，在采硅胶咬印模型时，必须控制咀嚼肌用力的大小（以上实验是咀嚼肌轻微用力之下所取得的）。再者，全口牙的接触并不是均等的，而是前牙与后牙有区别：前牙不接触，前磨牙接触少，磨牙接触较多，第一磨牙接触最多。如果从力学的角度，对这种咬合接触加以认识和分析，就能了解口颌系统生物力学的意义了。

二、颞颌关节、颌面肌、咬合的生物学杠杆

颞颌关节（TMJ）、颌面肌（CNS）与咬合是人体的功能系统之一，进行咀嚼功能，咬合是直接嚼细食物的部位，肌是咀嚼力的来源，TMJ是咀嚼运动的枢纽，因此，TMJ、咀嚼肌与咬合三者构成一个生物力学的结构——杠杆：TMJ是支点，下颌支上附丽的颌肌为力点，咬合部位为重点，形成Ⅲ类杠杆（图5-1-5，6）。

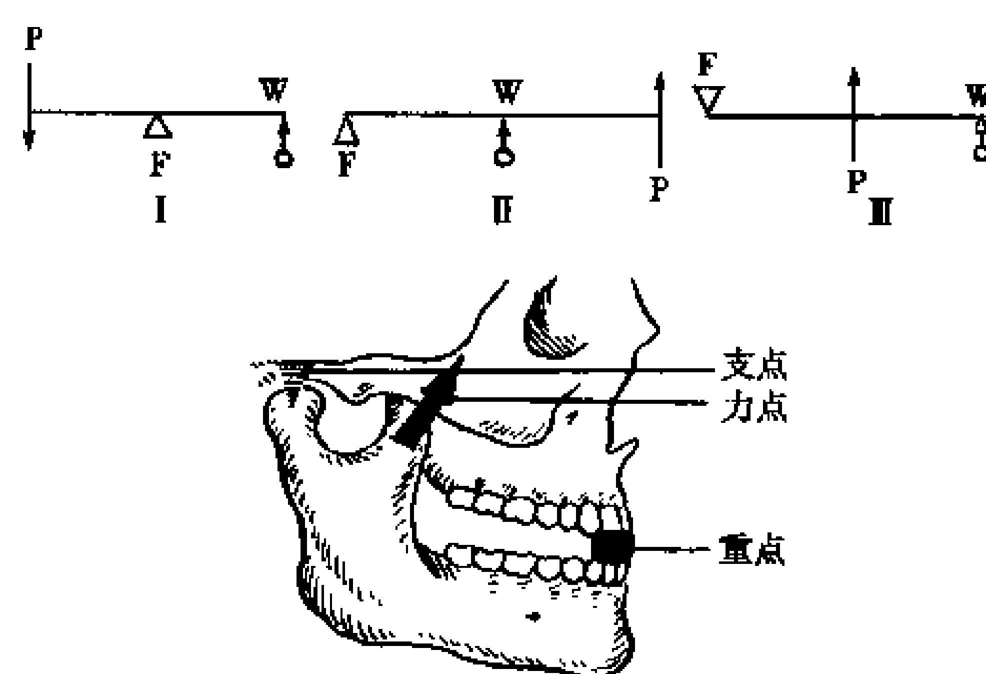


图5-1-5　前牙切割的Ⅲ类杠杆

Ⅲ类杠杆被认为是生物学杠杆：力点靠近支点，便于控制；重点离支点较远，施展灵活。例如马的四肢，髋关节属于躯体主干部位，主要肌肉附丽在该髋关节附近，施力部位——着力点远在马蹄，行走灵便轻快。

颅颌系统的咬合接触，如果仅在后牙，前牙不接触，支点至重点的距离较短，而且重点靠近颌肌，力大面集中，是最合生物力学的Ⅲ类

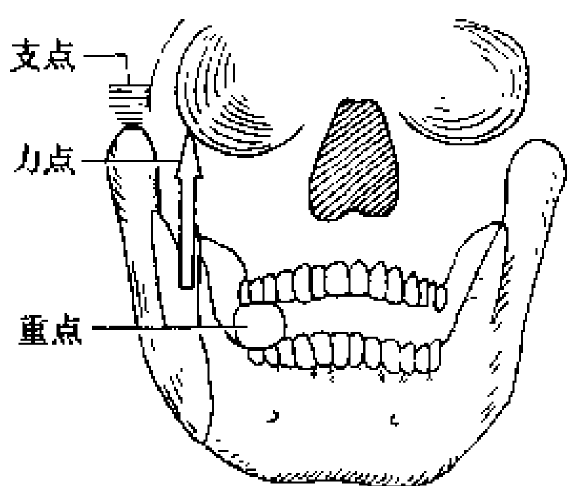


图 5-1-6 后牙咀嚼的Ⅲ类杠杆

杠杆。

如果后牙接触，前牙也接触，则后牙的接触成为支点，前牙的接触为重点，下颌支上的肌肉为力点，构成Ⅰ类杠杆。前牙的牙周支持结构薄弱，不适合承受稍大的殆力。

自然牙列的前牙部分，一般无接触。这已被最新的研究"生理殆咬合接触点的计算机图像分析"的结果所证实。

自然牙列前牙的咬合关系也是有接触的，例如深覆殆，特别是内倾型深覆殆。这种咬合对颅颌系统是一个严重的创伤源，牙周病变、TMD 等常与之有关。

全口义齿的咬合关系，在全牙列 ICO 均匀接触的基础上，如将前牙的咬合接触稍为磨去一点，会获得良好的效果，托牙平稳，使用轻松，其原理也在此。

三、殆的关键——上下颌第一磨牙的咬合

咬合的类型很多，究竟以何牙作为基础，既符合生物学原则，又适用于临床呢？

第一磨牙的咬合关系：

1. 第一恒磨牙萌出最早，位于骨质致密的颧弓根的垂直嵴内，位置稳定。

2. 第一恒磨牙的位置，与颌骨上各肌的合力点相近，受力最大。

3. 第一磨牙殆面的尖凹多，上下第一磨牙达到咬合接触以后，尖凹的锁结关系，容易保持殆的稳定。

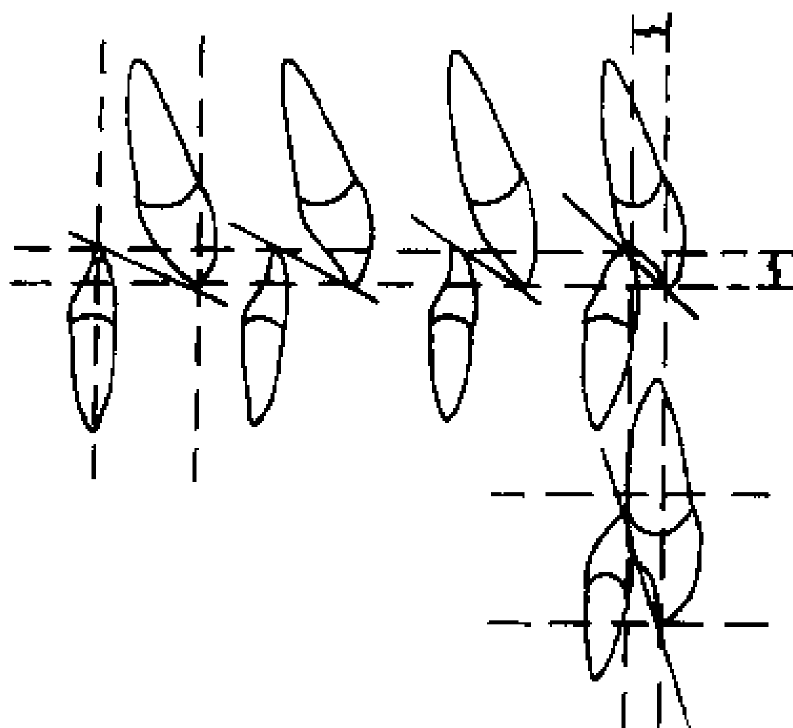
4. 上颌第一磨牙牙根分叉多，粗大弯曲，位于骨质致密的上颌颧弓垂直嵴内，使该牙萌出后的位置能保持恒定，可成为引导其余牙从正常位置萌出的因素。

5. 第一磨牙的冠大、根多且粗而扁，殆面牙尖、斜面、沟、嵴多，是发挥咀嚼功能的主力。

因此，上下颌第一磨牙的咬合关系，是很重要的，被称为殆的关键（key of occlusion）。

四、前牙超覆殆的生理范围

上、下颌前牙的覆殆和超殆，是口腔医学基础与临床都很重要的问题，在此，再作一系统的认识和分析（图 5-1-7）。


图 5-1-7 切道斜度与超覆殆

1. 超、覆殆形成的基础，与颌骨的形态有密切关系。上颌骨的上部小、下部大，下颌骨又较上颌牙槽弓部分为大，因此从牙槽弓上萌出的牙，必然有超殆和覆殆。

2. 牙体形态的尖和凹在接触时，必须是超出一部分和覆被一部分，才能达到较广泛而密切的接触。

3. 超覆殆有利于下颌运动中，上下牙保持更大的接触面积。

4. 但是超、覆殆的过小或过大，又不利于口颌系统的保健，举例如后。

5. 深覆殆与小超殆，二者单独存在或并行，均不利于下颌运动，成为障碍，或运动困难。例如内倾型深覆殆，可引发牙周病。

6. 深覆殆是引发 TMD 的常见原因之一。

7. 深覆殆可加速牙周病变的发展。

8. 超殆与覆殆构成的切道斜度约 45°为正常。

9. 内倾型深覆殆是口颌系统功能紊乱的常见因素之一。

10. 对刃船无大害处，但对前牙的切割功能不利。

11. 开船影响面形和发音。

12. 反船无大害处，但使面形不美。

五、牙尖交错船与颞颌关节

牙尖交错船 ICO 是 TMJ——髁突定位的依靠。ICO 低，髁突在 ICP 时就偏后，不利于下颌运动；反之，ICO 过高，对 TMJ 与颌肌均感异常，甚至难受。

综上所述，咬合、颌面肌与颞颌关节是一个功能整体，而颌面肌的功能又与中枢神经系统有密切联系。因此，无论是研究牙体形态、牙的排列、下颌运动等，都必须与颅颌系统相联系，才能认识其机制。比较而言，对颞颌关节的认识已较多，对颌面肌的注意尚不够，研究更少。

六、颅颌系统各部对称和谐调的生理意义

牙齿是直接咀嚼食物的器官，但不是唯一的器官。口内所有的牙齿，分别有序地长在上下颌骨的牙槽骨中，成为上颌牙列和下颌牙列。上下牙列发生咬合接触，下颌轮回运动，其动力来源于颌面肌的作用。在下颌运动中，颞颌关节的运动是不可分的。因此，咀嚼功能是不能局限于牙体、牙列、咬合就能够了解清楚的，还必须认识颌面肌功能的规律，颞颌关节的谐调运动，以及 TMJ、颌面肌与咬合之间的相互关系才能认识咬合的生理。颌面肌与中枢神经系统有直接的传入与传出的神经联系，因此咬合与颌面肌及中枢神经系统也有联系。当人们在专心致志或精神紧张的时候，常有紧咬牙齿的不自觉现象，此乃咬合、颌肌功能、中枢神经三者密切联系的例证。因此，牙体、牙列及咬合无一不与中枢神经系统有密切联系。咬合、TMJ、颌肌与中枢系统构成一个功能整体，称为颅颌系统 (cranio-mandilular system)。

颞颌关节分布在头部两侧，对称谐调，双侧联动。张、闭口时，正常情况是：两侧髁突运动的速度、强度和距离都是相等的，两侧颌面肌的收缩的强度也是相等的，下颌运动正中不偏。下颌向一侧移动时，两侧颞颌关节的运动则不同，所向侧的关节的动度很小，颌面肌收缩强度也很小；另一侧的动度则较大，颌面肌的收缩强度亦较大；但是，在自然的生理运动中，下颌却很少偏向一侧的运动。例如，一侧咀嚼食物时，该侧上下牙列之间虽有食物，在咀嚼运动中，该侧升颌肌的收缩强度可高于另一侧，但下颌尚无明显偏斜的表现。所以，颞颌关节、颌面肌处于两侧对称的解剖部位，牙列、咬合位于两者之间居中的位置，这不仅是颅颌系统的美观问题，更为重要的是它与颅颌系统功能正常与否，有直接的联系。因此，牙列的正中位置可作为颅颌系统功能正常的一种标志；反之，如果颅颌系统功能紊乱，则可检查牙列、咬合是否位于两侧 TMJ 与颌面肌的正中，如果不是，无论是偏左或偏右，查明上、下颌牙列的中线，何者为正常，何者为异常，以正常者为目标，矫正异常者，达到上下牙列中线一致，恢复颅颌系统的正常关系，颅颌系统功能便可恢复正常。这就是船学的内容，也可以说，船学就是以咬合为中心的颅颌系统的生理学和病理学。

归纳以上所述，颅颌系统——TMJ、颌面肌、ICO——三者之间正常关系的标志如下：

1. 上颌牙列的中线与上唇系带、人中、面部中线一致，即面部中央（其中某一项如有异常者，可选其他项目为标准），为正常解剖标志；

2. 下颌从 ICP 张口，下颌牙列中线与上牙列中线始终一致（正对着，下牙列中线不偏左、也不偏右），表明两侧颌肌功能对称，ICP 正常；

3. ICO 时，两侧 TMJ 的髁突位置（X 光片）均位于下颌凹的中央（TMJ 薛氏位或中央断层片），前后间隙相等；

4. 张口运动中：①两侧髁突运动匀速，不响也不痛；②下颌无偏斜，不向左也不向右；③上、下牙列中线始终是正对着；④下颌颏部向下向后运动。这是颅颌系统功能正常的表现。

（王惠芸　易新竹　刘子军）

第二章　颅颌系统的肌生理

颅颌系统——牙殆、颞颌关节与颌面肌中最早被重视的只是牙齿。从牙齿的解剖形态，进而到牙的排列——牙弓、殆曲线，牙体倾斜度，上下颌牙的咬合接触关系。20 世纪 20 年代，开始注意了咬合与颞颌关节的关系。60 年代才发现牙列、咬合的变化（磨损）与颌面部肌功能有密切关系。多年来一直认为牙的重度磨损是咀嚼食物的机械磨擦的结果，是一种自然现象。以后才有人逐渐认识：牙的重度磨损与颌面部肌功能亢进有关，不是一种正常的生理现象，而是一种病理表现。关于这一点，在口腔医学界尚未达到普遍的共识。其原因是：尚未完全了解咀嚼的生理及颌肌的生理和病理。

食物的咀嚼不是靠上下颌牙直接接触、磨擦的结果，而是，食物进入口腔以后，靠舌的运转，垫于上下牙列的殆面之间，靠下颌一次一次地向上的压力，将食物压碎，到一定程度，离开牙列殆面，流入口腔本部，形成食团，舌前部高举，食团后移、吞咽（咀嚼食物的录像所见），此时，上下牙列殆面接触。所以咀嚼食物时，并非上、下牙列始终保持接触，将食物磨细；而是下颌向上，一次又一次的咀嚼肌力，将食物压细，只有在准备吞咽之前，嚼细的食物离开牙列殆面，流入口腔本部，形成食团，舌尖向上卷起，食团咽下，此时，上下牙列的殆面才直接接触，接触时的力来自升颌肌的用力。所以牙的磨损程度与升颌肌，特别是咬肌的紧张度有密切关系，是上下牙列殆面直接接触受力的结果，不属于生理范畴，已是一种病理表现，应予检查处理。

第一节　解剖生理

一、咀　嚼　肌

咀嚼运动中，发出明显作用力之肌，习称咀嚼肌。在咀嚼食物中，从面颊部可触觉出咬肌的强力收缩，在前额的两侧可以看出颞肌的起伏，两侧颞颌关节髁突的运动表明翼外肌的作用。翼内肌在下颌支的内侧，与咬肌相对应，为下颌上升发出主要咀嚼力之肌。咬肌、颞肌、翼内肌与翼外肌，为最早认识之肌，与咀嚼功能有明显的关系，很早就称之为咀嚼肌。

（一）咬肌

位于两侧面颊之大部，呈一宽而长的斜方形，上起颧弓，下至下颌颌角，覆盖了面颊的大部。它是发挥咀嚼力的主肌，对外界刺激（风寒）最敏感、反应强烈之肌，与中枢神经联系反应灵敏之肌，与精神密切相关的情绪之肌。此肌的生物学特性是从临床逐渐认识的。这里仅从解剖学介绍它的起止，分层及肌纤维的走向，从而认识此肌的生理及病理，最具特点。

咬肌的分层最具复杂性。先认为只有深层和浅层，以后又提出了 3 层，1985 年笔者发现还有第四层，可见此肌的结构及功能是比较复杂的。浅层起于颧弓下缘的前 2/3，纤维斜向下后，止于下颌角外面；中层起于颧弓下缘的后 1/3，纤维方向较直，止于下颌支外侧面之上半部，此层纤维紧邻颞颌关节，有部分肌纤维与关节囊交织在一起，可以影响关节的运动。深层起于颧弓前部的内侧，止于下颌支喙突上缘及乙状切迹前部，此层纤维较直，其前缘与咬肌浅层前部汇合；最深层起于咬肌深层的深部，在颞肌筋膜之外的一层筋膜上，止于喙突之后缘。咬肌的 4 层纤维，长短不一，部位不同，走向也不一致，它们综合交织，使下颌支的各部在下颌各种功能运动中，动作精细，协调便利。其中层纤维与颞颌关节的关节囊密切联系，在各自发生病变的情况下，彼此均可牵连而继发病变，是值得注意的。咬肌为开口后可以提升下颌向上之肌，但其作用与颞肌还不相同，后者为下颌姿势位肌，维持下颌的姿势位为其主要作用，咬肌则是咀嚼中发挥殆力的主要肌肉，在咀嚼的循环运动中，牵喙突向前向上。紧咬牙时，可扪出咬肌中部发硬。夜磨牙症患者的咬肌往往是比较发达的。咬肌还有使下颌前伸的作用。

咬肌的紧张和舒软，与人的精神状态密切相关。人在紧张时，往往不自觉地咬紧牙齿，咬肌紧张时面颊部发硬。

口颌系统（牙、咬合、牙周、TMJ）通过肌肉与中枢神经系统相联系而成为颅颌系统，从这一高度去观察牙体、牙列、咬合、牙周、颞颌关节的解剖及颌面部肌功能，认识其生理意义，寻视其病理所在，此乃颅颌系统新概念提出的根据和目的。

（二）翼内肌

位于下颌支的内面，与咬肌内外相对，也是长方形，上起翼凹，斜向下外，止于下颌角内面。其作用与咬肌相似，下颌开口之后，可以提下颌上升，为能够发出殆力的主要肌，它的收缩可以使下颌向对侧运动。在前伸兼侧向运动时，翼内肌的活动胜于颞肌。牙紧咬，咬肌与翼内肌均强力收缩。肌电图显示，只要前磨牙、磨牙咬合接触，此二肌便有电位活动，反之，此二肌一旦有收缩，下颌就会运动，形似咀嚼。精神情绪紧张，可使二肌的张力增高。

（三）翼外肌

对于此肌的解剖、功能及命名，至今尚未达到完全一致的认识。兹从其起止、作用、肌电图等简介于后，以利学术研究。

翼外肌有上下二头，上头起于蝶骨大翼之颞下面，止于关节盘前缘及关节囊，曾认为它的活动是使关节盘向前。下头起于翼外板外侧，止于髁突颈部内侧之翼肌凹，它是使髁突运动的唯一肌肉，张口时，两侧翼外肌下头同时活动，使髁突向前向下运动，下颌侧向运动时，非工作侧翼外肌活动，使该侧髁突向下、向前、向内运动。从解剖出发，翼外肌上、下头均属张口肌，但实际则不然。

翼外肌的肌电图表现：

1. 上下牙紧咬时，上头＞下头。
2. 张口运动时，下头＞上头。
3. 前伸运动时，下头＞上头。
4. 咀嚼运动时，上头与下头的电位交相升降。

从肌电图的表现，翼外肌上、下头的作用是不同的。翼外肌上头的功能属于闭口，翼外肌下头的作用属于开口。因此有学者提出改称上、下翼外肌更为合适。上翼外肌为闭口肌，下翼外肌为开口肌。其解剖部位很小，但功能复杂，同在一个解剖区内，但有功能的不同，那就是神经的调剂了。有学者提出：翼外肌上头与翼外肌下头既是作用不同的两块肌，不如改称上翼外肌和下翼外肌更为合适。

二、舌骨上肌群

下颌舌骨肌起自下颌骨内面之下颌舌骨线，向后内附于一中间腱，后部止于舌骨。颏舌骨肌从下颌骨的颏棘至舌骨体前面。二腹肌的前腹起于下颌骨的二腹肌凹、止于中间腱，此腱以纤维环附着舌骨，后腹又从此腱向后止于乳突之二腹肌凹，以上三肌的作用，当舌骨不动时，可使下颌骨下降；当下颌骨不动时，则使舌骨向上。在张口运动中，先是翼外肌下头的作用，使髁突向前下运动，继之以舌骨上肌群的作用，牵引下颌颏部向下向后运动，两者犹如力偶的作用，使口张大。

三、舌骨下肌群

有甲状舌骨肌、胸骨舌骨肌、肩胛舌骨肌、胸骨甲状肌，它们的作用是降舌骨和喉，稳定舌骨以降下颌骨。

四、胸锁乳突肌及颈后肌

这几块肌与口颌系统功能有密切关系。两侧胸锁乳突肌活动可使头后仰，颏部向上；一侧胸锁乳突肌活动可使头向该侧肩部运动，并使对侧上举而向同侧转向。斜方肌、颈深肌在保持下颌姿势位时的平衡是有作用的。

综上所述，咀嚼肌、舌骨上肌群、舌骨下肌群，颈后肌及胸锁乳突肌均与咬合直接或间接有关，相互之间均有作用和影响。将咬肌、翼内肌、颞肌、翼外肌列为咀嚼肌，但并不是咀嚼运动中只有这几块肌才发挥作用。舌骨上、下肌群的精细配合，使下颌的下降、上升、咀嚼、吞咽等一系列功能运动自然进行，是不可分割的组成部分。颈后肌与头前部之肌，必须使各方的作用之和达到平衡才能保持头部直立，保持下颌姿势位。如果头稍许后仰，或过分前倾，则下颌的姿势位随之而变。下颌侧向运动时，一侧翼外肌下头的作用使下颌向对侧运动，可使头向该侧，但未见头部歪斜，乃是因为

与此同时，该侧胸锁乳突肌的活动，又使头位回转，这就避免了头的偏向而保持正位。这就是各肌之间的自然调节，从而保持生理平衡。如果其中任何一块肌肉因为某种原因而引起功能过度，其余各肌便要改变其作用的情况以适应之，从而达到新的平衡。如果这种诱发异常的因素过强，或持续过久，超过肌功能所能调节的范围，就会导致肌功能异常。所以一块肌的作用无论正常与否，均将影响其相同功能诸肌的作用，也必影响功能不同的肌群。这就是肌与肌之间的交互作用。咬合是一项活跃因素，咬合正常使头、面、颈部诸肌的作用能够保持正常，即殆与肌的生理平衡。但是咬合是在不断变化中，如果它产生一种新的因素，引起某一块肌的作用异常，势必使其相关诸肌进入重新调整的情况，如仍不能达到平衡，已超越机体所能适应的限度，就会出现异常甚至病变。咬合的一种异常因素，开始时仅影响较直接有关的肌肉，久之亦可引起其它肌的不适反应。所以咬合异常可使胸锁乳突肌，肩部，颈部发生疼痛。近年来有报告，头面部痛的肌源性原因占 90%，慢性头痛与咬合异常有关，原因即在此。

第二节 神经生理

口颌系统的功能与头面颈部各肌的作用，有非常密切的关系，这种关系包含解剖生理、神经生理以及分子生物化学等方面。如果单从解剖关系去认识肌的作用与口颌系统的功能，就有可能不完全甚至发生错误。例如翼外肌上头与下头的功能，从解剖而言，应属于同一类型之肌，发挥相同的作用，张口运动中，翼外肌上头牵关节盘向前，翼外肌下头牵髁突向前，属于同步活动之肌。但实际并非如此，肌电图已证实。翼外肌上头为闭口肌，闭口时关节盘的后牵为其兴奋因素，使之发挥作用，有电位活动，以防止关节盘被过分后牵而移位，从而维护关节盘的正常位置。肌的这种作用就不是解剖而是神经生理了。因此，要了解肌肉的功能，神经生理是不可忽视的一个方面。

神经单位（neuron），一个有突起、侧支及终端的神经细胞，被认为是神经系一个结构单位。突起有短支纤维，称为树突，是这个神经单位的感受部分，将冲动传至细胞体；还有一长纤维，称为轴突，其作用是将冲动从细胞传出。神经单位分三类：①感觉神经单位，传入冲动至脊髓和大脑，②运动神经单位，从大脑及脊髓传出冲动。③联络神经单位（中间神经单位），传递兴奋，起联络作用。

神经分布 三叉神经分感觉支及运动支。其感觉神经纤维传导面部和口腔的痛、温觉以及肌肉和牙周的本体感受。运动神经纤维则走入下颌神经支配咀嚼肌等。咬肌有咬肌神经，颞肌有 3 条颞神经（前、中、后），翼内肌有翼内神经，翼外肌有翼外神经、下颌舌骨肌有下颌舌骨神经，二腹肌前腹有来自下颌舌骨神经的分支。

三叉神经传入纤维的神经节在脑干之外。但例外的是，从牙周及肌肉的本体传入纤维的神经细胞在中脑核。该核的细胞外周突与运动神经并行。这些突集成为三叉神经的中脑根，避开三叉神经的运动核，继续至三叉神经的中脑核。当其避开运动核时，有轴突至三叉神经运动核，并从其根有纤维至小脑。可能第二级联接有兴奋信息传至主要感觉核，所以三叉神经的背侧次级上行支将肌肉、关节、肌腱的感觉冲动以及面部触觉传入。中脑核与传入咀嚼肌如翼内肌、咬肌、颞肌及牙周膜、硬腭本体感觉有关。从肌肉、关节而来的深的感觉，可能由三叉神经中脑根神经纤维转换至脑干，也有可能由三叉神经中脑细胞突上传至三叉神经感觉核，牙槽神经中的感觉纤维传入牙齿、牙周膜、牙龈的压力感觉。除去分布肌肉肌梭神经元类以外，在中脑核还有两种神经元：①传入数牙牙周膜压力感受器及其相邻牙齿及口腔粘膜等压力感受的神经元；②传入单个牙牙周压力本体感受的神经元。最近发现翼外肌有肌梭，显示在下颌的循环轮回运动中有神经交互支配的作用。所以应当注意：分配至口颌部的运动神经内含感觉神经纤维，颞颌关节囊的感觉神经来自咬肌神经及颞神经，它们均为运动神经；三叉神经的本体感觉神经细胞不位于半月节而是在中脑的中脑核（图 5-2-1），所以咀嚼肌的感觉神经来自分布于该肌的运动神经，有一些感觉是通过第Ⅴ脑神经的运动支传入中枢神经系统。

下颌运动的所有肌肉都是为第Ⅴ脑神经所支配，但其本体感受器的神经细胞则在中脑核，而不是在半月节，只有第Ⅴ脑神经的感觉神经支的神经细胞才是在半月节。

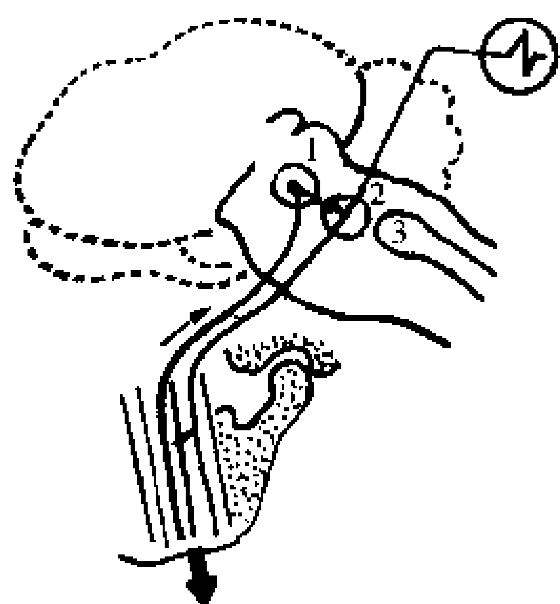


图 5-2-1 咀嚼肌的神经通路

一、咀嚼的本体感受

(一) 概念

感觉神经的末梢或者感受器是一种特殊器官，分布在身体各部，输送体内外的感觉冲动至中枢神经系统。可分三类：①外感受器，接受的刺激有触、温度、压、视、听；②内感受器，内脏的感受器，接受饥饿、内脏痛、渴等感觉；③本体感受器，接受位置、压力、运动等感觉。深部感觉，根据从肌肉、关节、肌腱面来的冲动认识身体各部的位置。这种感受器是简单的或有组织的神经末梢，不停地将所在部位的各种刺激信息传入中枢神经系统。口腔内的感受器分布在口腔粘膜、口周皮肤、牙周组织、牙髓组织、咀嚼肌、颞颌关节等组织内，它们传递所在部位改变的信息，特别是肌及其所附属的肌腱、关节、血管的变化，这种感受器的刺激来自它所在的部位，故称之为本体感受器。所以，口腔粘膜、牙周组织、颞颌关节、咀嚼肌、牙髓组织等的感受器均为本体感受器，感受器的敏感度与其覆盖面积成反变关系。如果感受器对一种特殊刺激敏感，则对平常感觉不敏感。感受器的特异性与其神经末梢数目有关，最特别的感受器只有一个简单的触觉小体（Meissner corpuscle)，为一根纤维。

(二) 肌梭及高尔基腱器官

它们传入肌长度及肌张力的信息到中枢神经系统，从面调节这些肌肉的活动，使之协调。这种机制并非意识所控制，是反射性的（图 5-2-2)。

1. 肌梭（muscle spindle） 升颌肌含大量肌梭，降颌肌则含很少量肌梭。下颌的生理息止颌位及息止殆间隙的保持是受升颌肌本体感受器的功能所严格控制的。升颌肌的本体感受是下颌咬合位及下颌运动的一个很重要的控制因素。肌梭的结构：肌梭分布于骨骼内，长约6mm,宽约1mm,多位于肌腱膜处。肌梭的长轴与梭外肌纤维平行，肌梭的纤维囊一端固着在梭外肌纤维的肌内膜上，另一端止于腱上或肌束膜的结缔组织上。梭囊有两层，外鞘、内轴鞘均由一层扁平成纤维细胞组成，内轴鞘呈小管状，包围于每条梭内肌纤维的四周。外鞘和内鞘之间的空隙充满富有透明质酸的淋巴液，并与周围组织的淋巴系统相通。许多神经解剖学家认为中脑的中脑线路纤维来自咀嚼肌的肌梭，三叉神经中脑核位于整个中脑，从其后面进入桥脑的三叉神经运动核，再者三叉神经中脑核的神经细胞与脊髓的神经细胞很相似，因此有理由相信三叉神经中脑核与升颌肌肌梭有联系。升颌肌被伸展。此信息经三叉神经中脑核，下传至桥脑的升颌肌三叉神经运动核，而引起升颌肌的收缩。

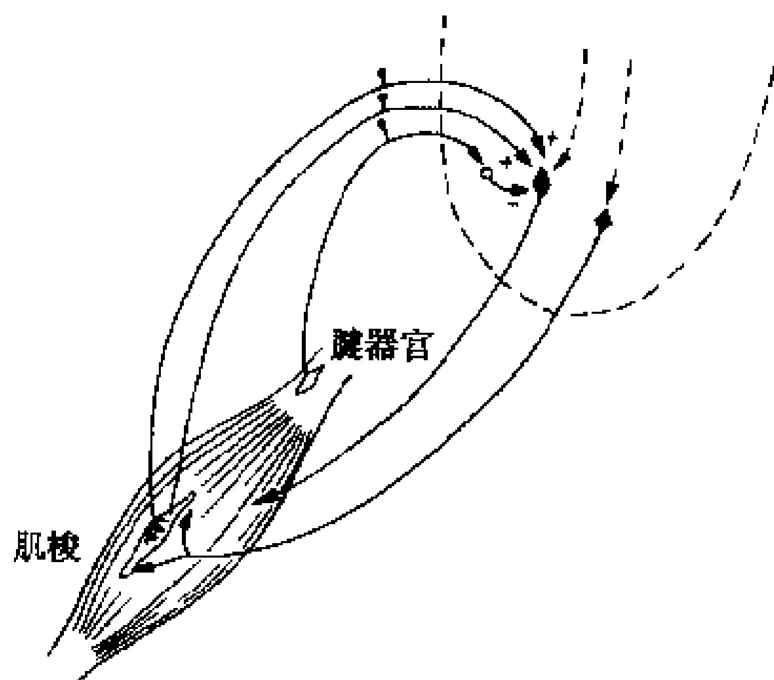


图 5-2-2 肌梭与腱器官

肌梭的作用 当一块肌被伸展时，其肌梭便将此感觉传入中枢神经系统，又从那里发出指令，引起该肌的收缩，使其对继续被伸长更加敏感，而引起反射性收缩，从而可以保持该肌的正常长度。所以肌梭对肌的伸展是敏感的。肌梭的活动要受中枢神经特别是网状组织的冲动的影响，使肌梭变短。而网状组织与人的注意力及警觉性有关，因此，比较神经质或有精神压力的人，可使其升颌肌内肌梭的活动加强，使下颌姿势位不稳定，或使下颌上升过度，因而殆间隙减小。

2. 高尔基腱器官（Golgi tendon organ） Szen-

tagothal 1948 年就发现咀嚼肌有高尔基腱器官，Kawamura 1972 年发现（猫）颞肌内的一个高尔基腱器官，它位于肌肉和肌腱的接合处。腱的胶原纤维构成纤维囊，囊内有粗的 A 类纤维（Ⅰb 类）。Ⅰb 类神经纤维进入囊内后分成越来越细的分支，失去髓鞘终止于腱中。当肌腱被强力收缩牵张时，神经便发生扭转或偏移，这便成为感受器发放神经冲动的适宜刺激。由于腱器官所在的位置及其与肌肉的联系，所以在肌肉被动牵引或主动收缩时，都同样地刺激腱器官。

肌梭和腱器官是调节肌活动的本体感受器，当一块肌被伸展，它们两者均紧张而被激惹，众所周知，下颌肌肉的单突触伸展反射（monosynaptic stretch reflex）之后便继发升颌肌的肌电静息期，升颌肌活动的此种抑制被认为是由于肌张力突然增加而产生的。因此，升颌肌的高尔基腱器官被认为是与之有关。

（三）颞下颌关节与牙周组织的本体感受

下颌张开，升颌肌被强力伸长，很快就会出现颌反射（jaw jerk）。上下颌牙接触，无论是颌反射所引起的，或是升颌肌收缩所致，升颌肌的张力因等长收缩而增加，该肌的腱器官便被激惹，信息传入三叉神经运动核，引起对该升颌肌活动的抑制。这有它的生理意义。在无意识的自然咀嚼中，升颌肌的收缩不致超过牙齿的耐受能力，当牙接触之后，下颌就这样被防止过分咬紧。由于这种反射机制，下颌可以连续运动，正常地咬合。下颌的常规咀嚼运动就建立在降颌肌与升颌肌之间的这种交替反射活动。此种活动的任何紊乱均可扰乱下颌咬合运动的生理功能效果。戴全口义齿者，上下牙接触，同样可以引出咬肌的肌电静息期，这不是牙周机械感觉器而是高尔基腱器官的机制，以调节下颌的咬合情况。所以，升颌肌的高尔基腱器官而不是牙周感觉是控制“咬合”的因素。

颞颌关节的本体感受器，管位置和运动。它的神经来自颞神经、咬肌神经及后颞深神经，但其所在的部位、入口及分支均不肯定，耳颞神经位于关节囊在下颌支后面附丽处之下。关节囊后部有耳颞神经分支在髁关节面之下进入关节囊。关节囊前部可以被咬肌神经或后颞深神经分布。耳颞神经分支分布关节囊的后、内部，咬肌神经分布关节囊的前部，关节囊的前侧方被后颞深神经所分布。关节囊各处均有神经末梢，Ruffini corpuscles、腱器官及 Vater-Pacini corpuscle 变异，位于关节囊侧面及关节韧带。关节盘的神经分布：胚胎时期，神经来自耳颞神经、咬肌神经及后颞深神经等，穿过盘的前、后部，沿血管分支，呈神经末梢。成年人，仅见神经末梢进入关节盘的周围边缘、关节后部、关节盘关节囊之间的边缘，分支给血管，以游离端终止。

牙周组织的本体感受器　在牙周膜内有机械感受器，对牙体受力及本身位置敏感，可将此感觉传入中枢神经系统，经调节发出指令至颌骨肌，采取适应性运动。所以咬合情况是牙周本体感受的重要来源。牙龈内也有本体感受器。

（四）本体感受的神经通路与中枢控制

从大脑皮层发出的运动神经对骨骼肌的运动是很重要的；皮层下运动机制对运动功能也很重要，层状体管功能的协调，基底神经节是促进运动功能的最高中心，层状体的其他部位可抑制苍白球的功能，而苍白球与三叉神经的运动核（咀嚼核）有联系。小脑使肌运动协调精细，控制有意识的精细运动；并接受本体感觉，许多感觉系统的传入信息，对于姿势及肌张力的调节是重要的。概括言之，小脑对皮层运动区所引起的肌运动可以产生抑制和促进的作用。视丘是一感觉中继站，从感受器而来的有意识的感觉信息，经过视丘，到大脑皮层。网状组织传入中枢神经系统的感觉有影响，可以改变肌梭的活动，与本体感觉有关系。网状组织的传出束可促进或抑制运动神经元的反应，对运动功能及肌的位相性、张力性活动均有一定程度的控制，因此网状组织通过其向上、下的组成部分能够调整传入感觉，在条件反射形成中有重要作用。

神经通路（图 5-2-3）　脊髓通过 31 对脊髓神经与身体各部相联系。每一条脊髓神经有一传出后根和一传入前根，后根和前根合成为一混合的脊髓神经或神经干，含传入传出纤维。12 对脑神经分布头和颈部，迷走神经至胸、腹部。大脑皮层和脑干从感觉传入神经及其上行径接受感觉信息，相反，肌肉接受从大脑运动区及脑干经其下行径而来的神经冲动。从大脑皮层传出的随意运动的神经冲动直接经神经纤维至肌肉的运动神经元。管肌肉随意运动的神经纤维直接与第Ⅴ、Ⅶ、Ⅺ脑神经及脊

髓上核联接。当一感觉器被刺激，就有神经冲动从一传入神经传至中间神经元，至脊髓或脑干或中枢神经系统的神经元。传入神经元起自触压感觉，传至脊髓，立即向上，在同侧背索向上至延脑，与楔状核相接，交叉至对侧，经神经束向上至视丘，在此为第三级神经元，再向上至大脑皮层。本体感觉传导径，从脊髓至小脑。肌梭的牵引感觉，以及腱器官感觉的信息，其传入是经背索系统。因此，事实表明肌梭感受器的信息传人，不到大脑皮层的水平，不可能属于意识感觉。运动和位置感觉是从关节、韧带、皮下组织和皮肤的感觉器传入。第Ⅴ脑神经的中脑核传咀嚼肌、面肌的本体感觉信息，小脑接受来自第Ⅴ脑神经感觉核的信息，也接受来自大脑皮层及脑干的信息。因此，小脑可以影响许多神经中心的活动，肌肉的活动受小脑的影响。已提出三叉上核在咀嚼核之上，对于下颌反射的调节是重要的，它的作用犹如脊髓的中间神经元。所以牵张反射可以受脊髓以上的影响。

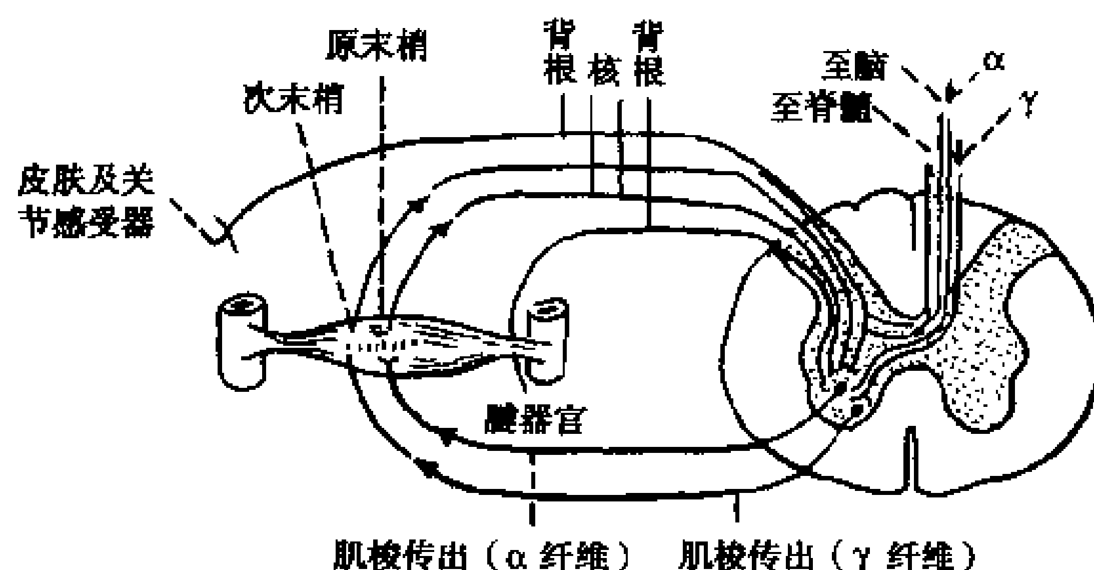


图 5-2-3 骨骼肌的神经通路

二、颅颌系统的反射活动

口颌系统的许多生理功能是以一种肌肉神经的反射活动所完成的。反射就是一种感受器被激惹所引起的神经冲动，经过感觉神经传人中枢神经系统，又立即从此传出指令，经运动神经至有关肌肉所产生的反应。这种反射弧是最简单的形式，只含一个感觉即传入神经元和一个运动即传出神经元，又称为单胞突反射。反射包含一个或一个以上的中间神经元的，称多突触反射（polysynaptic reflexes)。

1. 闭颌反射（图 5-2-4） 又称牵张反射(stretch reflex)、肌伸张反射（myostatic reflex)，下颌骨由于本身的重量而下垂，升颌肌纤维被伸展，使位于该肌纤维间的肌梭敏感面被兴奋，将此信息传入中枢神经系统，中枢传出指令至该肌收缩，下颌上升，使下颌维持在一种自然的位置，即下颌姿势位，这种反射即闭颌反射，它是骨骼肌的一种牵张反射。当一块肌被牵拉面展直时，便产生反射性效应，引起受牵拉的同一肌肉收缩。所以下颌姿势位是靠升颌肌的肌梭的调节而维持。肌梭不仅对肌纤维长度的变化敏感，并对伸长的速度也敏感。当肌肉伸长，使肌梭变长时，立即就发生牵张反射，这种效果可以保持肌有足够的张力，使滑动关节能保持关节面的接触，面这是滑动关节最重要的生物力学原则。例如：颞颌关节是一个滑动关节，其关节面的密切接触是很重要的，当下颌骨因重量面下垂时，关节面分离，升颌肌也被伸长，反射面收缩，使肌有足够的张力，以保持颞颌关节的关节面的正常接触。

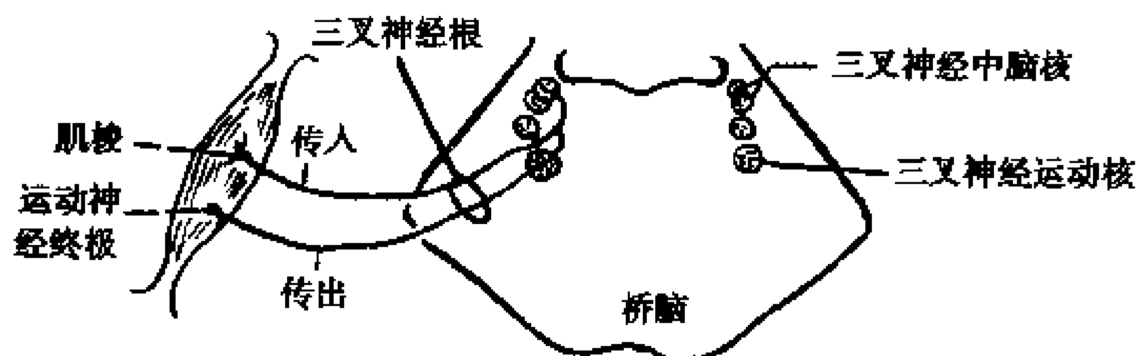


图 5-2-4 牵张反射神经通路

下颌反射（jaw jerk）也是一种牵张反射，当向下叩击颏部或下切牙，其传入神经元位于中脑核，因肌伸长的信息而被激惹，该核与桥脑的运动神经元有轴突联接（synaptic junction），α运动神经元被激惹，使升颌肌反射收缩。

2. 开颌反射 这是一种保护性反射。例如突然咬着砂子时，下颌立即张开，以避免伤害，它是一种感受伤害后引起的反射（nociceptive reflex），升颌肌的功能被抑制，降颌肌的功能被激惹，发生张口运动。从第Ⅴ脑神经的第2、第3支所分布的组织内传入触、压、痛的感觉信息，都可以引起开颌反射（图5-2-5）。不仅如此，它还是咀嚼功能得以自然进行的一种反射活动。咀嚼进行中，食物在牙体咬合面的触压感，使牙周本体感觉传入中枢神经系统，由于中枢的调节，支配升颌肌停止收缩，降颌肌发挥作用，下颌张开；张口又使升颌肌伸长而发生闭颌反射。开颌与闭颌，交相轮回，受神经肌肉的调节，有节奏地进行，成为一种反射活动，使咀嚼运动进行得顺利自如。在口腔内发生任何伤害性的情况时，例如咬着口唇、口颊，吃着烫的辣的，下颌便自然张开，使这种有害的情况得以减轻或中止。这种反射比牵张反射涉及更多的肌群，它是一种多突触反射。闭颌与开颌，牵张与屈曲反射，是相反而又相成的。一种肌群的活动受抑制，而使其他肌群的活动被激起，这种现象称神经交互支配。姿势和运动就是这种原理。

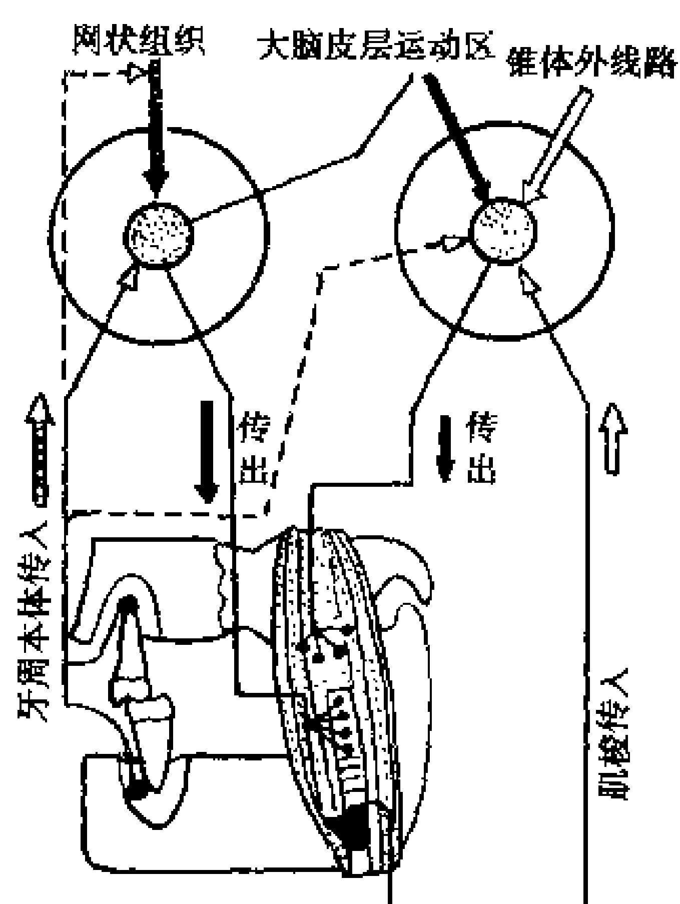


图5-2-5 咀嚼肌与中枢神经通路

3. 逆转牵张反射（inverse stretch reflex 图5-2-6） 当一块肌收缩到一定程度，至其休息长度时，收缩即停止，肌完全放松，这就叫逆转牵张反射。牵张反射引起肌的收缩，逆转牵张反射使其收缩停止，这是肌的一种对其张力值的反应。引起这种活动的感受器可能是肌腱内的高尔基腱器官，这是骨骼肌的机械感受器，排成序列，对其机械变位敏感，是肌张力的信号。对肌收缩起抑制作用，可以调节肌功能，保持骨骼肌的正常休息长度，是一种保护机制。如果肌收缩达其休息长度时，这种生理行为还不发生，肌就逐渐变短。肌的休息长度减短，叫肌挛缩（contracture）。例如，翼外肌的休息长度是以下颌的牙尖交错位（ICP）为其标志，当下颌在牙尖交错𬌗时，翼外肌就到了它的休息长度，通过反射得以放松。但全口无牙者，已无牙尖交错𬌗作为其休息长度的标志，下颌又逐渐恢复而向后了。咬合板的一种作用就是：戴上咬合板以后，升颌肌达其休息长度，便反射放松，这对于升颌肌紧张的病人，咬合板可以机械地使之放松，其效果是明显的。实验证明，咬肌的最大紧咬电位在戴咬合板后明显降低。牵张反射与逆转反射是一种

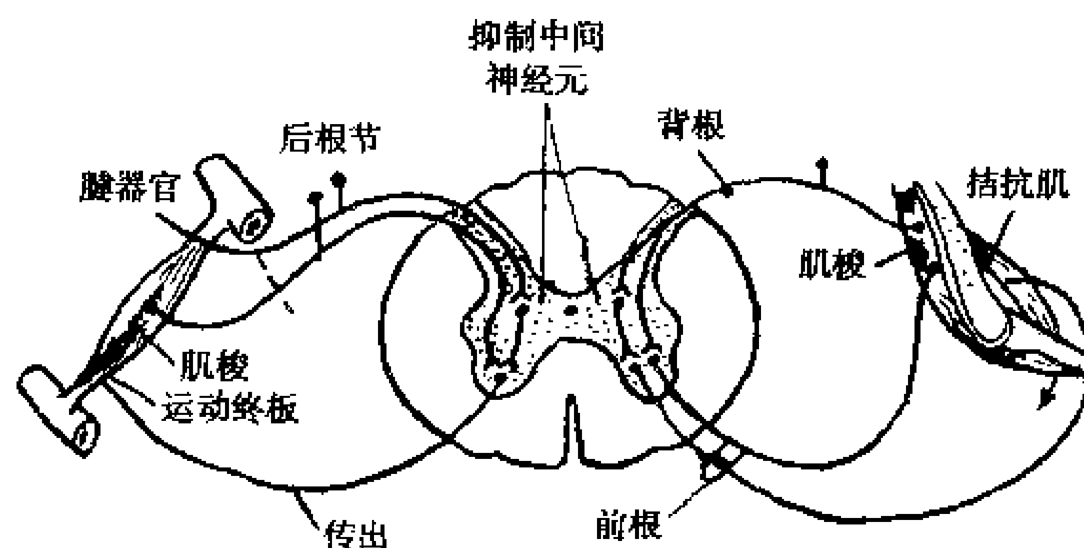


图5-2-6 逆转牵张反射通路

相辅相成的生理行为，是肌的感受器——肌梭与腱器官互相调节以维持生理平衡的反射功能，如果这种功能失去平衡，就会发生肌功能紊乱。

三、神经的交互分布及交互支配

一种运动发生，就有一些肌肉收缩，同时，与此运动相反诸肌就放松，这种现象是神经的作用，称为神经的交互作用（reciprocal interrelation）。例如，张口运动，舌骨上肌群收缩，同时闭口肌就放松。当一种牵张反射发生时，收缩肌肌梭的冲动直接阻止相反作用肌的运动神经单位，因此，神经的分布，除去有兴奋纤维至收缩肌之外，还有侧支纤维经过脊髓的一抑制中间神经元，它直接与支配相反作用肌的神经元联接。收缩肌肌梭的传入神经元同时提供收缩肌及对抗肌的收缩与放松。

交互神经支配可有神经肌肉联接，抑制相反作用之肌对收缩肌的反应。收缩肌肌梭的冲动传至同一肌肉而引起收缩（牵张反射），同时有冲动也激惹中间神经元而抑制相反作用之肌。逆转牵张反射又称自身抑制，即过大的张力刺激了腱器官，后者激惹中间神经元而抑制收缩。

第三节 肌电生理

下颌运动的动力来自肌肉的收缩。在肌肉收缩过程中，有伴随其运动神经和肌细胞的生物电活动。肌电图（electromyography，EMG）就是运用特定的装置，记录并检测肌肉的生理功能正常与否的有效手段。在口腔医学的范围内，肌电图已广泛应用于口颌肌的生理功能及肌功能紊乱的检测。如口腔修复中下颌位置的确定及修复效果的判定，肌肉功能对错𬌗的影响及矫治效果，口腔颌面外科手术后功能的恢复，以及对一些神经肌肉系统疾病如面瘫等的诊断。

一、肌电原理

1. 静息电位（图 5-2-7） 在静息状态下，用一微小电极刺入肌细胞膜内，可记录到一负电位，在 $-55\sim-100$mV 的范围内，称静息电位。这是由于在静息状态下，细胞膜上只有 K^+ 通道开放，而其他离子通道大都关闭。细胞内 K^+ 的浓度高于细胞外液，约为 20～40 倍，于是其顺浓度差扩散到膜外，使膜外侧的正电荷逐渐增多，膜内侧的负电荷也相应增多，这样在细胞膜内外形成一个稳定的电位差，膜外为正，膜内为负，接近于 K^+ 的平衡电位，这种现象也称为细胞膜的极化。

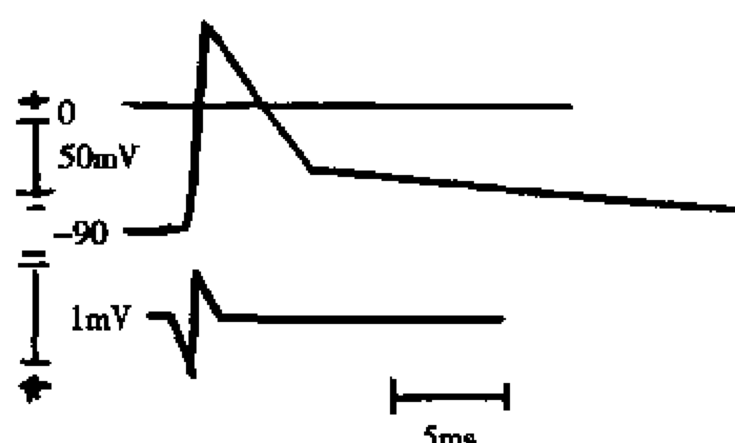


图 5-2-7 哺乳动物骨骼肌的静息电位

2. 动作电位 当神经冲动到达肌细胞，即有刺激促使其兴奋时，细胞膜的选择性离子通透作用改变，膜上的 Na^+ 通道突然开放，由于细胞外液中的 Na^+ 浓度比细胞内液高约 7～12 倍，故膜外的 Na^+ 迅速大量地顺浓度梯度流入膜内。由于大量的 Na^+，即正电荷进入膜内，使膜内电位由负变正，膜外则由正变负，膜的极化崩溃，即产生去极化，这时的膜电位接近于 Na^+ 的平衡电位，这就形成了动作电位峰电位的上升支。随后，膜上的 Na^+ 通道突然关闭，同时 K^+ 通道再开放，使 K^+ 外溢，膜再度极化，称之复极化，由此构成动作电位峰电位的下降支。由于动作电位发生时细胞内 Na^+ 增加和 K^+ 减少，激活膜上进行物质代谢的 Na^+-K^+ 泵，在排出内流 Na^+ 的同时涉入外流的 K^+，即 Na^+ 与 K^+ 在细胞膜内外的交换，约为 3:2 的比例，即每排出三个 Na^+，则涉及两个 K^+，逐渐恢复到静息电位，这一过程称之后电位，动作电位是由其峰电位的上升支、下降支及后电位所组成。

3. 运动单位（图 5-2-8） 肌肉的收缩是受运动神经支配。运动神经元的轴突自胞体发出后，分出许多细微分支，到达神经-肌肉接头部，即运动终板处，由此神经冲动传至肌肉而使肌肉产生兴奋收缩。每一个运动神经元的末梢分支数目不定，可由数支到数百数千支，每一分支支配一条肌纤维。运动单位是指一个运动神经元（即一个神经细胞胞

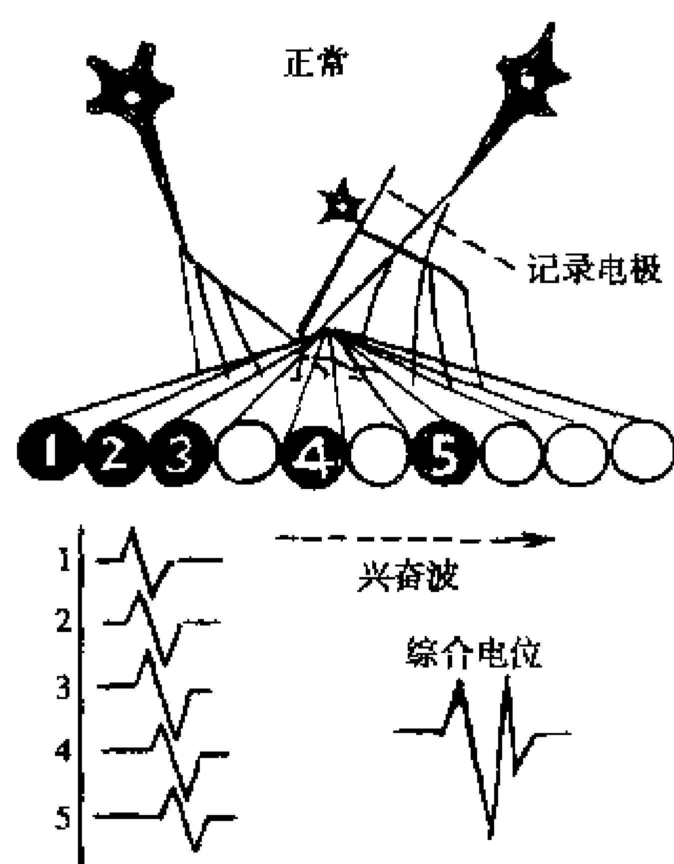


图 5-2-8 运动单位

体）及其轴突所支配的全部肌纤维。因此，各肌的运动单位所含的纤维数是不同的。一般来说，动作越精细者其所含纤维数越少。咬肌、颞肌的一个运动单位含 600～900 条肌纤维。由于一个运动单位受一个运动神经元的支配，因此，每个运动单位的肌纤维总是同时兴奋，强刺激可引起较多的，包括阈值高的运动单位兴奋，肌收缩力也随之增加，这种现象也叫运动单位的募集。肌肉的收缩强度与参加活动的运动单位数目及各运动神经元发放冲动的频率直接相关。

二、记录装置与方法

肌电图仪由引导电极、前置放大器、带滤波器、示波器等部分组成（图 5-2-9）。主要作用是将微弱的肌肉生物电信号进行采集、放大、滤波和显示。显示的肌电波形可以记忆储存，也可通过数据转换装置用计算机进行各种处理，进而检测肌功能的情况。

引导电极分为表面电极和针电极两种（图 5-2-10）。比较表浅的肌肉，一般采用表面电极，如颞肌的前后束、咬肌、二腹肌前腹等。而对较深的肌肉，则多采用针电极，如上下翼外肌、翼内肌等。口颌肌肌电图的检查：一是检查者对口颌肌的解剖部位，生理功能要有透彻的了解，二是要根据观察目的及临床症状选择相应的肌肉和动作。三是要选择合适的引导电极。

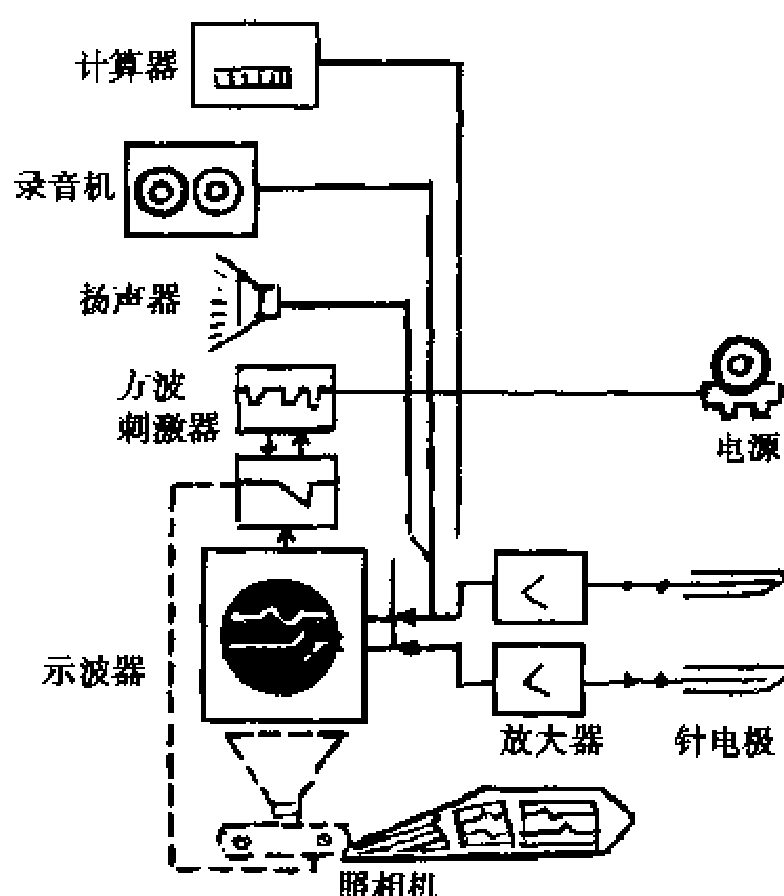


图 5-2-9 肌电图仪装置方框图

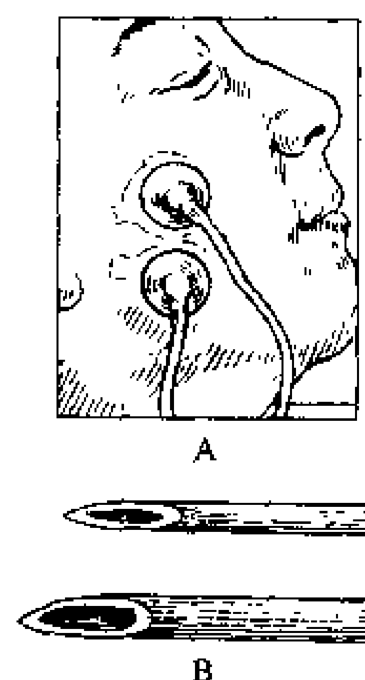


图 5-2-10 电极
A. 表面电极 B. 针电极

三、正常肌电图

正常肌肉在完全松弛的情况下不出现电活动，肌电图上表现为一条平稳的基线，称之电静息状态。如让受试者作轻度肌肉收缩，肌电图上可出现运动单位电位，具有波形、振幅、时程等方面的特征。运动单位电位有单相、双相、三相和多相之分，但正常肌电图的运动单位电位多为双相及三相，占 80%左右，单相占 15%，多相电位一般小于 4%。

肌肉收缩的力量不同，则参加收缩的运动单位数目及其发放的频率也不同，因而肌电图的波形也不一样。轻度收缩时，肌电图上出现稀疏的单个运

动单位电位，称之单纯相。中度收缩时，参加收缩的运动单位电位及发放的频率增加，肌电图上有的区域可见到单个运动单位电位，有的区域电位密集以致不能分辨出单个电位，称之混合相。用力收缩时，则运动单位电位互相重叠，不能分辨单个电位，称之干扰相。检测口颌肌功能所记录的肌电图，多为混合相和干扰相。

（一）下颌开闭口肌电图

张口时，二腹肌前腹有明显电位活动，闭口时，颞肌和咬肌有电位活动。

（二）牙尖交错位紧咬肌电图

牙尖交错位紧咬时，颞肌和咬肌的电位活动明显，波幅频率均增加，二腹肌前腹有较小电位活动。

（三）下颌前后运动肌电图

下颌前伸时，二腹肌前腹有明显电位活动，咬肌也有较小电位活动。下颌后退时，主要是颞肌后束有明显电位活动。

（四）下颌侧方运动肌电图

下颌侧方运动时，运动所向侧的颞肌有电位活动，以颞肌后束为明显。双侧的二腹肌也有电位活动。

（五）翼外肌肌电图

上下翼外肌完全不同的生理功能，正是通过肌电图研究所揭示的。当下颌开闭口时，分别以下翼外肌和上翼外肌的电位活动为明显。牙尖交错位紧咬时，以上翼外肌的电位活动明显。下颌前伸后退时，亦分别以下翼外肌和上翼外肌的电位活动为明显。下颌侧方运动时，运动方向侧的上翼外肌电位活动明显，运动方向对侧的下翼外肌电位活动明显。

四、高电位及肌电静息期

咬肌高电位（图 5-2-11）是肌功能异常的表现。

肌电静息期增长（图 5-2-12）也是肌功能紊乱的表现。

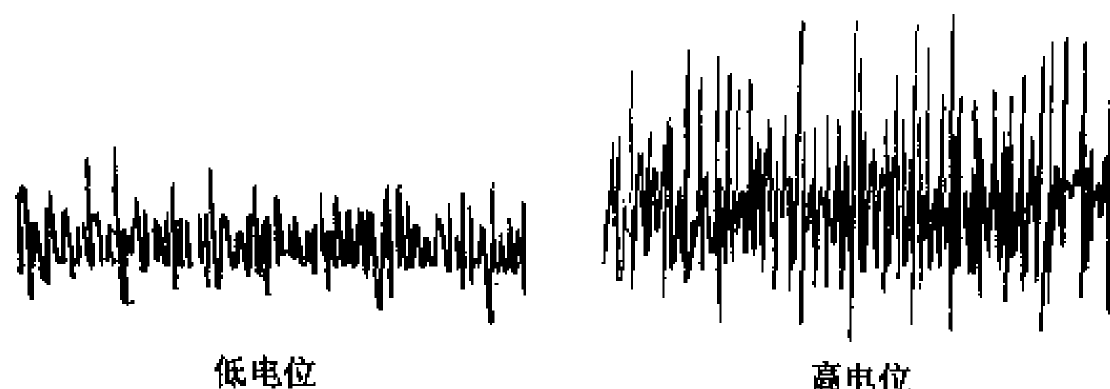


图 5-2-11　咬肌电位

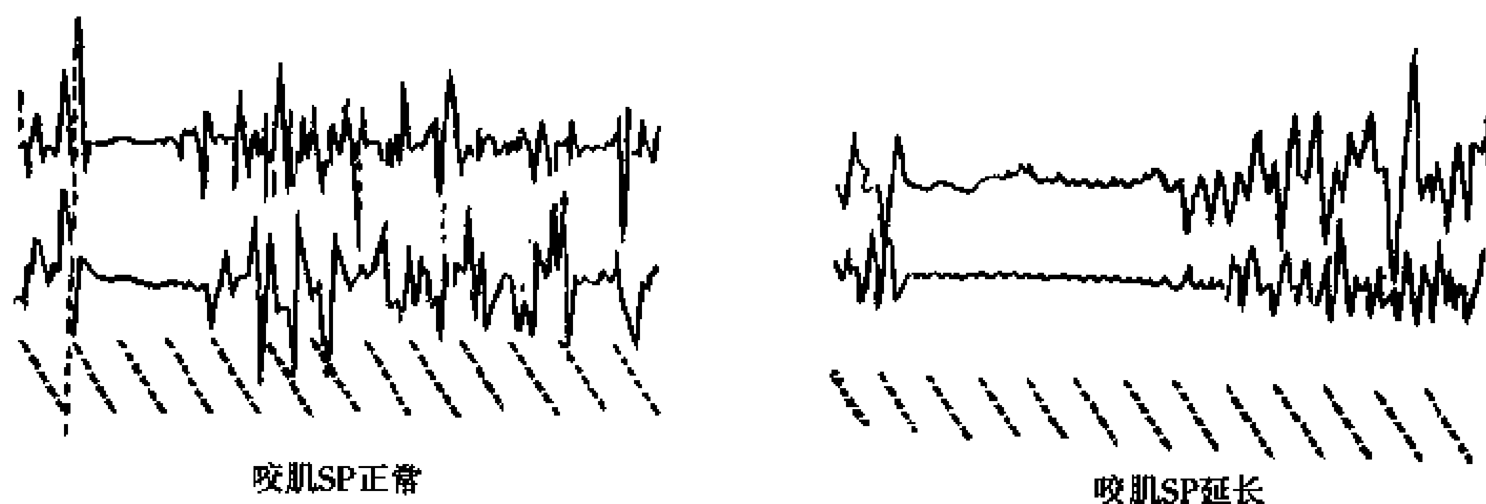


图 5-2-12　肌电静息期 SP

（王惠芸　易新竹　刘子军）

第三章　颞颌关节的生理

颞颌关节即颞下颌关节，又称颅颌关节，表明其与颅部相关，从名称上突出了它与更上一层——中枢神经系统的联系。颞颌关节的局部解剖学早已有不少叙述，但根据它不能解释临床常见的许多关于颞颌关节功能异常的病因和病理。例如：髁突后移位，可以压迫从鳞鼓裂出来的耳颞神经和鼓索神经，从而引起一系列症状——耳鸣、头晕、舌有金属味——Costen syndrome（1934）。后经解剖学家Sicher对人的TMJ的重新解剖观察，研究髁突后退压迫神经的可能性，其研究结论是：髁突后退的限度不可能超越关节囊后界附丽的极限——鳞鼓裂而压迫神经，柯氏TMJDS遂被否定。继以新的观察研究，获得新的认识，简介于后。

第一节　髁突的位置

颞颌关节矢状面X线照片上显示（图5-3-1）：

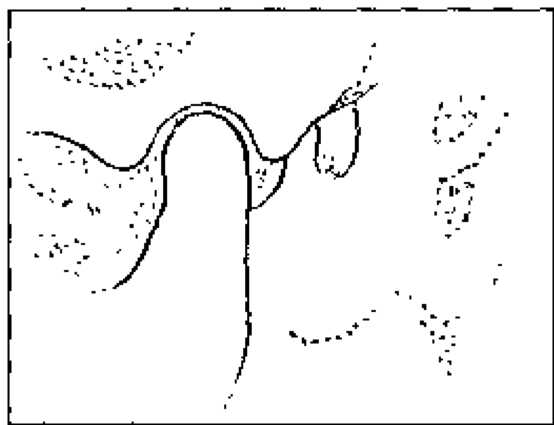


图5-3-1　TMJ X线矢状面投影
髁突位于下颌凹中央

上、前、后间隙的宽度相近，特别是前间隙和后间隙基本相等，故称：髁突位于关节凹的中央。但从颅骨上观察TMJ的解剖结构却有不同（图5-3-2）：颞骨鳞部的下面，呈现一个大的凹，总称下颌凹，凹的中间有一条裂缝称鳞鼓裂。鳞鼓裂之前，呈一三角形凹，为TMJ的关节凹；底边在前方，外侧为关节结节，内侧为鳞鼓裂；内外两侧交于鳞鼓裂之外极，呈三角形之顶点。此三角形之范围容纳髁突，为TMJ之本部。从颅骨的侧面观察，髁突与此三角形凹的接触是比较密合的，加上关节盘的前斜面与关节结节后斜面之间的填充，以及髁突后斜面与关节凹的内斜面之间的吻合，形成TMJ结构

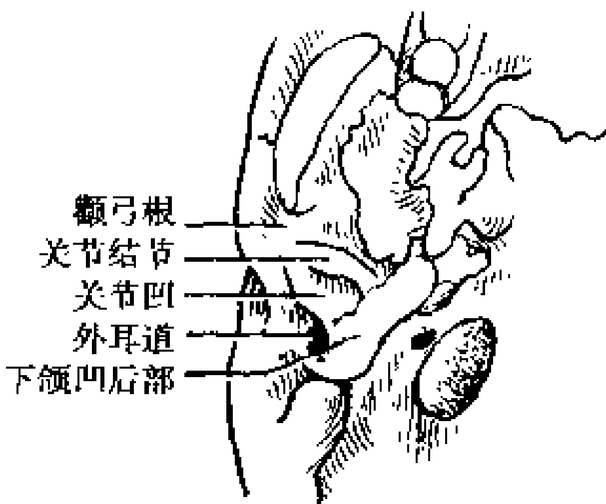


图5-3-2　解剖——髁突位于下颌关节凹后部

的稳定性。至于下颌凹在鳞鼓裂之后的部分，已经不是关节的部分，因为关节囊后部的上端附着在鳞鼓裂的前缘，紧挨着髁突，使髁突不能自由后退，但是TMJ在X线矢状方向的投影上，关节囊不显影，关节凹的后部、紧挨着髁突、而使其在TMJ的X线照相上显示出来，被误认为是颞颌关节的后间隙……髁突有后退运动的自由余地，实际上，髁突的后面有关节囊的限制，不能自由后退。勉强后退，则感觉不适。因此下颌凹的前部、鳞鼓裂之前，才属于TMJ的组成部分，而TMJ的矢状X线片上所显示的后间隙已是关节的后外部分了。在此部位，容有纤维组织、神经、脂肪及部分腮腺组织，髁突如稍有后退，即可压迫其后部软组织而感觉不适。

颞颌关节的关节凹，是颞骨下面下颌凹的前部、外形呈三角形，其底边在前，很显突，故称关节结节。结节由前后两个斜面构成；其后斜面为关节凹之前壁，为髁突带着关节盘向前运动的轨迹；其前斜面，为最大张口时，髁突第二次转动的轨迹。在婴儿出生时，其关节结节是平的，随着年龄的增长，关节凹逐渐加深，关节结节也日益显突、成为髁突在关节凹内保持常位而相对稳定的屏障，例如在咀嚼食物中，髁突的运动是局限在关节凹内。

综观TMJ的骨性结构，髁突与关节凹的形态

和关系还是相当紧密的，其间还有关节盘的填充，使髁突在关节凹内的位置能够保持稳定，承受一定的咀嚼压力。

综上所述，髁突的位置可以明确如下：

（1）大体解剖：髁突位于关节凹之最后；

（2）TMJ 矢状面 X 线投影：髁突位于下颌凹之中央（鳞鼓裂未显影）；

（3）口颌系统生理：下颌生理最后位。

第二节　盘突一体及其生理意义

关节盘以坚韧的纤维与髁突相联结，成为一体，在下颌运动中，关节盘与髁突同步（图 5-3-3），使下颌运动谐调无声；反之，盘突如果发生分离，在下颌运动中颞颌关节局部就会发出弹响声。一旦，颞颌关节出现弹响，就难以完全恢复。

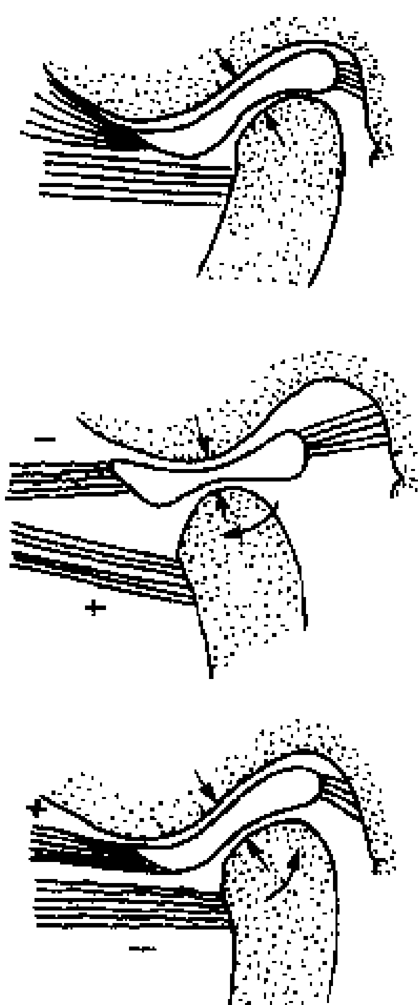


图 5-3-3　盘突运动同步

将关节盘附丽在髁突关节面周边的纤维组织，称关节盘韧带。该韧带质地坚韧、附丽紧密，使盘突的联结关系在 TMJ 的正常运动时保持不变，TMJ 局部无异常声音。这是正常盘突关系。但是，如果关节盘与髁突的运动不一致，长期未得改正，盘突韧带剥离，在下颌运动中，盘突不能同步，便可发出“弹响”之声。关节盘韧带一经剥离，再附着的可能性很小。只有下颌被动（殆板）前移，才可暂时消除弹响；或是改变 ICO 的咬合接触关系，使 ICP 适当前移。

关节盘分前、中、后 3 带(图 5-3-4)：各带的厚度

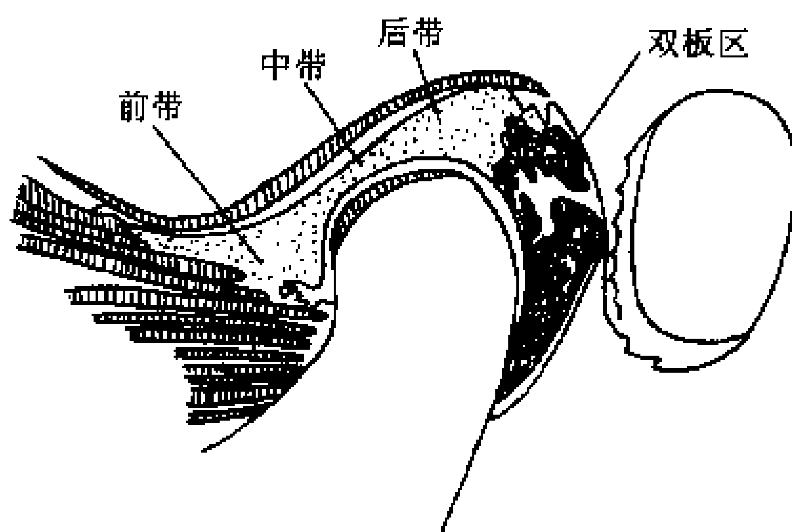


图 5-3-4　TMJ 关节盘 3 带的解剖位置

约为 2、1、3mm，中带的纤维分布更为集中，其厚度虽小，但质更坚韧。长期以来，临床估计 TMJ 关节盘穿通部位是中带，80 年代以后才确认 TMD 患者关节盘的穿通部位在双板区，关节盘前移位，双板区前移至关节盘的位置，而双板区纤维组织的强度，不如关节盘，在关节受压之下，容易穿通。这一发现，重新认识了“关节盘穿通”问题。故对 TMJ 弹响病例，可以切除双板区的穿通部位，将关节盘移后，恢复正常的盘突关系，弹响即可消失。

第三节　关节间隙、关节内压与咬合垂直距离

关节盘位于关节凹与髁突之间，内外两侧以关节盘侧韧带联结髁突，因此而构成：关节上腔，关节凹与关节盘之间的间隙；关节下腔，关节盘与髁突之间的间隙（图 5-3-5）。两个腔均为潜在间隙，可大可小。当咬合垂直距离增高时，关节间隙就变大，关节内压就降低；反之，咬合高度降低时，关节间隙就减小，关节内压便升高。关节内压增高，可使 TMJ 组织磨擦受损而发生功能紊乱（TMD）。

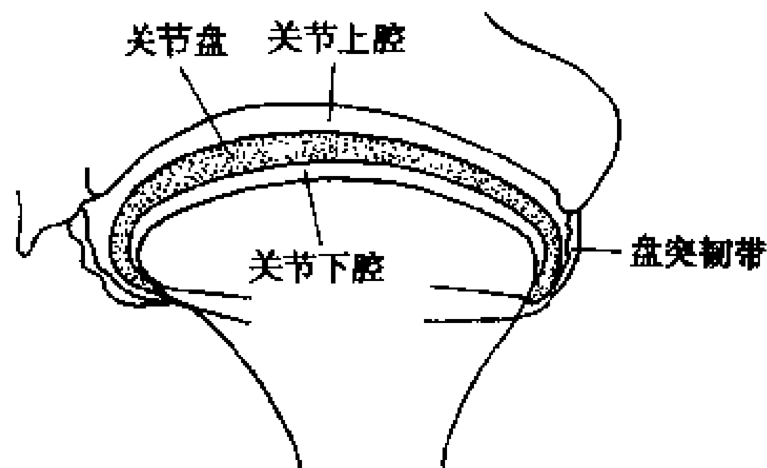


图 5-3-5　TMJ 结构

TMJ 的关节内压与咬合高度密切相关。咬合垂直距离变低，关节间隙减小，关节内压增大，可使 TMJ 不适。紧咬牙或夜磨牙患者的颌肌紧张，关节间隙减小，关节内压增高，TMJ 不适。

TMJ 的关节内压增高，使关节组织受压磨损；如戴上咬合板，关节间隙立即增大，关节内压随之降低，关节症状缓解。这是对咬合板的作用的最新认识。咬合加高也有同样的作用，但有其适应证，不能随意应用。

第四节 髁上组织的特性与 TMJ 的终生改建

从颅骨上观察发现，髁突的形态是多种多样的，并无一种较为规范的标准形态。其关键部位在髁突的上层组织，简称髁上组织，为髁突生长变化最活跃的部位。髁上组织随 TMJ 受力的情况而变化，或增生、或磨损、或畸形，终生不止，这就是 TMJ 终生改建之源。

髁上组织（图 5-3-6）在髁突顶，外层是一层

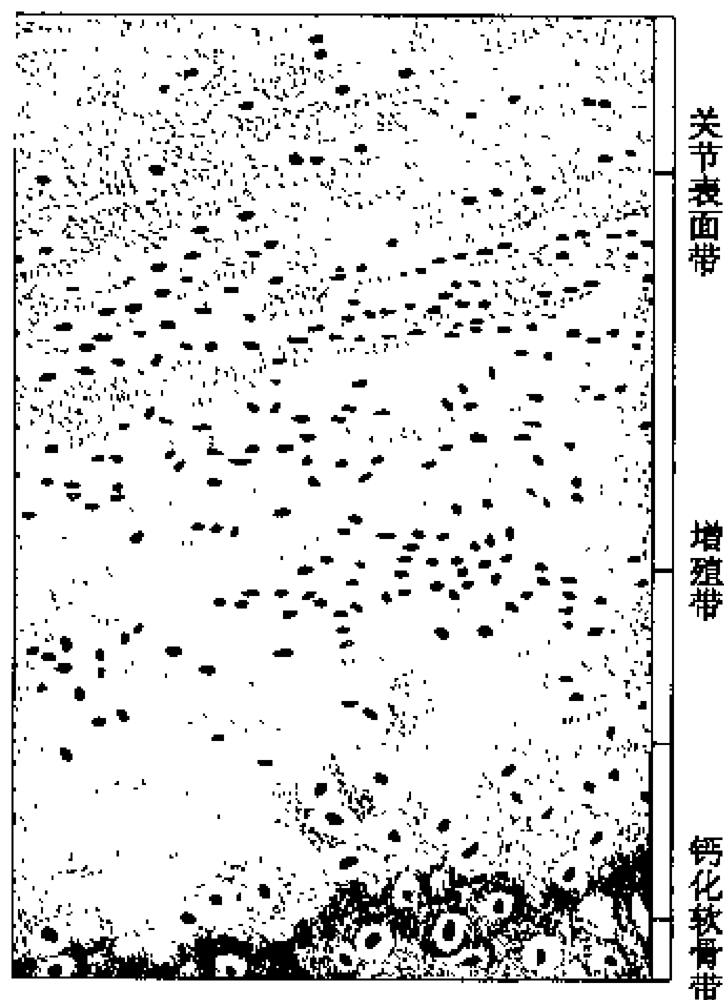


图 5-3-6 髁上组织

非常活跃的组织，不断适应其所承受之力而变化——磨损、增生或破坏。其组织结构分三层：最外层为纤维组织，与关节盘密接；其次为细胞增生层；再内为钙化层。髁上组织随 TMJ 的受力而变化；受力过大，髁突磨损严重，有磨成一平面者。严重创伤，可使髁上组织破坏增生，已无定形；还有一种是髁突有一定磨损，但无增生及破坏。髁上组织的变化是 TMJ 改建的基础。在纤维组织之下为细胞层。细胞增生，向外可以补充髁突外面的纤维组织，以适应其受力的情况而变化；向内补充骨组织的钙化。如上所述，髁上组织是髁突终生改建的基础，是 TMJ 的生物学特性所在。TMJ 受力不过大或无特殊异常，髁突的适应力还是较好的；但是，如果受力异常，轻者可使 TMJ 发生功能紊乱，重者可以破坏 TMJ 的正常结构而发生病变。

第五节 颞颌关节的运动与下颌体部的运动

下颌运动是口腔医学常用的名词之一，但是对其实质内容及病理与生理之别，尚未普遍为人所熟知。本节以“关节本部”与“下颌体部”为题，充分剖析下颌运动的内容和实质，以期明确下颌运动正常和异常的区别。

一、颞颌关节的位置和运动

髁突在下颌凹及关节凹内的位置，至今尚无明确的文献报告，因而对很多相关问题，多有含混不清的认识，现明确如下。

（1）正中䢖位（牙尖交错位）：正中咬合时、髁突在 TMJ 的位置：髁突在下颌凹的中央、关节凹的最后；大体解剖观察，关节囊后部附于鳞鼓裂之前缘，即髁突后部紧挨关节囊。X 线片（薛氏位或侧位断层）显示髁突在下颌凹中央（因关节囊后部附丽处不显影）。

（2）韧带位：髁突从其正中䢖位还可以自行强制后退一点，其所达到的位置，称髁突的铰链位，因髁突在此位的运动，为铰链运动，其铰链运动的范围可使前端（切点）运动距离达 18～25mm，称为铰链张口度。

（3）髁突继续运动：盘突一体，向前向下，至关节结节前下时，切端开口度约 30mm；髁突在此位，再次行铰链运动，张口至最大（40mm 以上）。

二、下颌体部的位置和运动

下颌体部指下颌骨前端——切牙区，以切缘为标志，当髁突在其最后位作铰链运动的范围内，可达 18～25mm，称铰链开口度。此时，上下颌之间

的关系（或称范围）称正中关系CR（central relation）。因此，CR不是一个颌位，而是在髁突保持其铰链位上所能运动的上下范围。如果超过此范围，髁突就自然向前下运动。

髁突从其正中殆时的位置至关节结节前下之前的运动，可使下颌前方切点张口约30mm左右；髁突到关节结节前下，再一次转动，才使切端张口达40mm以上，至E点，为人的最大张口度。

三、前伸咬合运动

前伸咬合运动——髁突与下颌体前端的运动 下颌从牙尖交错殆向前，至前牙切刃相对，髁突的运动范围，限关节凹内，未过关节结节。

四、侧殆运动

侧殆运动——髁突与下颌体前端的运动 所向侧TMJ的运动很小，另一侧的髁突运动，向前、前下，和前伸咬合运动相似，运动的距离和范围均很小。

综上所述，颅颌系统——TMJ、颌肌、牙殆与下颌运动是一个生物体的有机结合，我们只能从客观实际去认识它的规律和特点，不能用机械力学的法则去代替它，更不能用揣摸方法加以肯定。

现在的认识：

（1）牙齿的高度正常→ICP正常→TMJ髁位正常→TMJ功能正常；

（2）精神紧张→颌肌收缩增强→牙磨损加重→髁突后移→颞颌关节功能紊乱（TMD）。

第六节 颞颌关节与牙尖交错殆

综合本章前几节所述，了解TMJ的解剖结构及生理功能要点。在此基础上，将这些要点的相关因素联系起来，就可以明了它们的相关何在，从而认识口颌系统的生理原则。

髁突的位置与ICO：ICO是髁突在关节凹的定位基础。

正常情况下，髁突位于下颌凹的中央，关节凹的最后。如果ICO过低（牙重度磨损），髁突的位置即可后退，压迫关节后的软组织面不适。ICO低，ICP自然后移。ICO低，关节间隙（关节上腔与关节下腔）减小，关节内压增高，关节组织磨擦，创伤疼痛相继发生。

ICO异常增高，髁突前移，关节间隙增大，关节内压降低。但是，颌面部肌纤维被动拉长也是不舒服的。咬合增高所引起的TMJ不适及颌面肌（咬肌）被动增长，是难以适应和习惯的。因此，咬合过高如不予调整合适，则可引起颌骨牙槽骨的吸收，予以代偿，影响较大。

ICP异常，无论是过前或稍后，偏左或偏右，均将改变髁突的正常位置。如果偏向一侧，则双TMJ的内外间隙不等，一大一小；如果是前后不均，也会形成两侧关节不对称而功能异常，因为TMJ是两侧联动、对称性关节，它的两侧运动的对称，是生理的自然，而不是单纯的形态。

两侧TMJ与牙列中线所构成的三角形，一般而言，是一个等腰三角形，形态与功能的谐调，体现在口颌系统各部的关系中——TMJ和occlusion就是这样的。

口颌系统的另一重要组成，就是颌肌功能的对称性与谐调性。颌肌功能是下颌运动的力量来源。下颌运动正常必须是颌肌功能正常，否则，颌肌功能异常必然导致下颌运动异常。

综合以上所述，咬合（ICO）、TMJ与颌肌三者的关系是相互影响、彼此依存。即：ICO上下牙列中线正对着，上牙列中线与面部中线一致，从牙列中线至两侧TMJ的髁突中心的联线，基本对称，左右两侧颌肌（咬肌、颞肌、翼内肌、翼外肌）的功能对称、谐调，表明咬合、颌肌与TMJ是一个功能系统，故称口颌系统。

第七节 颞颌关节与颌肌功能

上下颌牙的咬合接触，生理性磨耗以至重度磨损，其力的来源均为颌面肌。颌肌用力，不仅施于牙体牙周组织，同时也施于颞颌关节（TMJ）。髁突磨平者的牙齿，也是重度磨损，这不仅是推理合乎逻辑，对颅骨的实际观察亦已被证实。颌肌作用的结果如此，其作用的动力有两个来源。一是，来自中枢神经系统（CNS）的兴奋，例如精神紧张，咬肌强烈收缩，牙咬紧，TMJ受力；一是，来自外环境的刺激，寒风吹到面颊部，咬肌紧张，强烈收缩，上下牙咬紧，牙重磨损，垂直距离减短，

TMJ 受力。这在生活中和临床上是经常见到的。

咬合与颞颌关节的解剖关系，可以从颅骨上直接观察出来：咬合的高度直接影响髁突在下颌凹的前后位置，牙齿重度磨损，垂直距离降低，髁突在下颌凹的位置后移，可压迫其后壁关节囊及囊后之软组织，感觉不适；左右两侧牙齿磨损不均（偏侧咀嚼），则磨损较重的一侧、其髁突磨损的程度也较重，髁突在关节凹内的位置也偏该侧，而另一侧髁突则偏内侧。可以概括言之：咬合高度直接影响髁突的位置。而与咬合高度关系最为密切的因素就是肌（颌面肌）的紧张度——闭口肌，其中力最大的即咬肌。咬肌是颌面部、口颌系统最为敏感的一块肌，无论是外界的风寒，或精神上的紧张与刺激，均可诱发咬肌功能紧张，以致严重紊乱。咬肌主要是升颌肌的紧张收缩——下颌上升，上下颌牙咬紧、磨动，于是，牙齿重度磨损；髁突也磨损、后退，压迫其后界之关节囊及囊后之软组织，而引发不适的感觉。所以，颌面肌，特别是升颌肌（闭口肌），是下颌上升之主要动力，是口颌系统最活跃的因素，是颅颌系统功能紊乱的主要来源。

过去（1920—1970）口腔医学界仅注意了“𬌗与 TMJ，认识了𬌗低与 TMJ 病症的关系。60 年代始，逐渐重视颌面部肌功能与咬合及 TMJ 的关系。肌紧张→牙咬紧，牙重度磨损→髁突后压→TMJ 不适、弹响、功能紊乱。这才逐渐认识到牙齿重度磨损是一个重要问题。近年更进一步认识了升颌肌（咬肌、颞肌、翼内肌、翼外肌上头）的功能作用。

肌与 TMJ 的关系可归纳如下：

升颌肌收缩→下颌上升→ICO 咬紧→牙磨损→髁突后退

以上内容，不是分析、推论，而是实际，从临床观察所见及检测结果所得。目前，对颌肌功能的重要性的认识还不够，正是临床和研究的重要内容。

第八节 颞颌关节功能正常与颞颌关节功能紊乱

以上各节分别叙述了 TMJ 的结构、生理及病理，咬合与 TMJ 的生理及病理，颌肌功能与 TMJ 功能的关系。只说明了相互的关系，但究竟何者在先，何者为主，尚未明确。

牙齿是口颌系统的支柱，它维持颌面部的高度，保持 TMJ 关节间隙的适度，从而维持适宜的关节内压，这些都是 TMJ 功能正常的生理条件。

牙齿的重度磨损，破坏了这个条件。它使关节间隙减小，关节内压加大，关节组织磨擦、创伤、疼痛。

牙齿的重度磨损，来自升颌肌（闭口肌）的强力收缩，升颌肌的紧张与精神紧张及环境（寒风）刺激有密切关系，后者又与中枢神经系统有密切联系，直接受中枢神经系统的影响和支配，所以咬紧牙齿与磨动牙齿不是一个局部的机械运动，而是高级神经中枢活动的一种反应。咀嚼食物所需肌力很小，几磅乃至几十磅，均在牙周和 TMJ 可耐受的范围内。但是颌肌功能亢进则远远超过此功能微量，可达几倍乃至数十倍之上。而颌肌功能既与精神紧张直接相关，又受外界风寒的影响。风寒使颌肌紧张，牙齿紧咬，磨损加重，TMJ 同时受损；精神紧张，上下牙咬紧、磨动，咬合垂直距离降低，髁突后退，压迫下颌凹后部的软组织而不适。

（王惠芸）

第四章 颌 位

颌位，即下颌骨的位置。下颌骨是一块很灵活的骨骼，它可以停留在上下、左右和前后各种不同的位置而有很多颌位。咬合是口腔科学的一个重要课题，一切预防和治疗的目的，均在于维护口腔的正常功能，而咬合是口腔功能的重要标志之一。咬合、颌面肌、颞颌关节与中枢神经系统共同构成颅颌系统这一功能的统一体，进行着人体最复杂的语言、咀嚼、吞咽和消化功能。如果单从咬合的形式进行研究，是不可能了解何种咬合有益于人体健康，何种咬合又是不利于人体健康的。𬌗的研究已有较长的历史：深覆𬌗、浅覆𬌗、对刃𬌗、开𬌗、错𬌗……等，已经积累了关于“咬合”的知识。但是，从生理学与病理学的角度去辨认何种咬合为正常、何种咬合为异常，则很难从形式上加以鉴别和诊断。例如，反𬌗是生理𬌗还是病理𬌗，如果将其矫正成正常𬌗，有的反而出现TMJ的不适，这又是什么原因，又如，错𬌗是否均有病理性损害。因此，对于咬合的研究，已经从形式进展至内容，从解剖提高到生理与病理的水平。从正常𬌗→错𬌗→生理𬌗→病理𬌗，𬌗的形态→𬌗的治疗。现在，对于颌位的提出，其目的就是认识𬌗的生理和病理，提高对咬合的诊断和治疗水平。

牙的排列、咬合，具体明确，一见便知。颌位则不然，比较抽象。但颌位的意义则较深，涉及口颌系统的生理和病理，与口颌系统——咬合、TMJ、颌而肌甚至颅颌系统——咬合、TMJ、颌而肌及中枢神经等均有密切联系。每一种颌位均有其定位基础即𬌗、肌与TMJ之一，然后观察它与其余两种的关系是否正常，如有异常则改正之，从而改正和促进口颌系统的功能。因此，颌位的提出具有非常实际的意义。

第一节 下颌骨的三个基本颌位

人体的下颌骨是一块活动范围较大的骨骼，它可以上下、左右、前后各方位地进行活动，从而适合进食、语音、表情等人的复杂功能，施展最灵敏和细微的活动，以满足人体高级功能的需要。在此前提下，重点介绍下颌的三种基本颌位。

一、牙尖交错位

1. 牙尖交错咬合接触的下颌位，称牙尖交错位（intercuspided position，ICP)。ICP依ICO而存在，并随ICO的变化而变化。例如：随着牙齿磨损程度的加重，ICP也在不断变化。

2. ICP正常与否,却不以ICO的形式而定。例如:正𬌗与反𬌗,浅覆𬌗与深覆𬌗、开𬌗与对刃𬌗、正常𬌗与错𬌗等。其颌位均称ICP,均有正常和异常之别,应以颅颌系统功能正常与否为定。

3. ICP随ICO的变化而变化 ICO的磨损、缺失、牙移位及增高等，均可使其ICP随之改变。

4. ICO外形正常者，其ICP不一定正常，例如浅覆𬌗者的ICP也有异常的。

5. ICP是颅颌系统cranio-mandibular system的具体体现，是颅颌系统功能的一个标志：ICP正常，颅颌系统功能正常；反之，ICP异常，颅颌系统功能紊乱。颅颌系统是咬合、颌肌、颞颌关节在中枢神经系统的统一指挥下的一个功能组合体。这样来认识牙体、牙列与咬合的生理学意义，才能辨认“正常和异常，生理和病理”。因此，颌位的提出，较之单纯讲牙体形态及咬合接触关系ICO，是一大进步；将咬合接触与TMJ及颌肌联系起来，并通过肌肉（颌肌）与中枢神经系统相联系。这样，就彻底明了牙齿的咀嚼功能、上下颌牙的咬合接触，咀嚼肌功能与牙齿磨损，精神与牙列、咬合的关系等口腔生理学问题。因此，从牙体形态、牙列、咬合；牙颌与TMJ，与CNS，这是进步和发展的表现。

综上所述，正中𬌗只代表上下颌牙最广泛接触的一种咬合。正中，下颌不偏。ICO时髁突位于下颌凹中央（图5-4-1)。牙尖交错𬌗，只表示：上下牙前后交错、广泛、密切接触，至于牙尖交错𬌗是否在正中则不一定。其不在正中者，是𬌗异常的一项重要标志。此乃𬌗学科研内容之一。

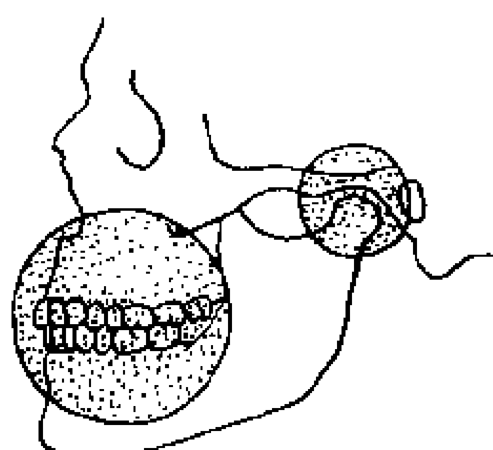


图 5-4-1 ICO——髁突位置

二、下颌姿势位

下颌姿势位（mandibular postural position，MPP）习称下颌休息位，意指下颌不动、不咀嚼、不说话，相对静止。但是，颌骨肌在此位时并未停止活动，相反升颌肌的电位有相当高度，表明其并未休息，而其电位活动的最低点则在张口约 8mm 之后，因此，从生理的角度，以"休息"定名此位，不合逻辑。如以下颌姿势位定名，则更合实际。人站正或坐直，头既不前倾，也不后仰；两眼平视前方；全身肌肉自然放松；此时，下颌所处的位置，即下颌姿势位（图 5-4-2）。在下颌姿势位，头颈部前方所附诸肌之合力，与颈后所附诸肌相等

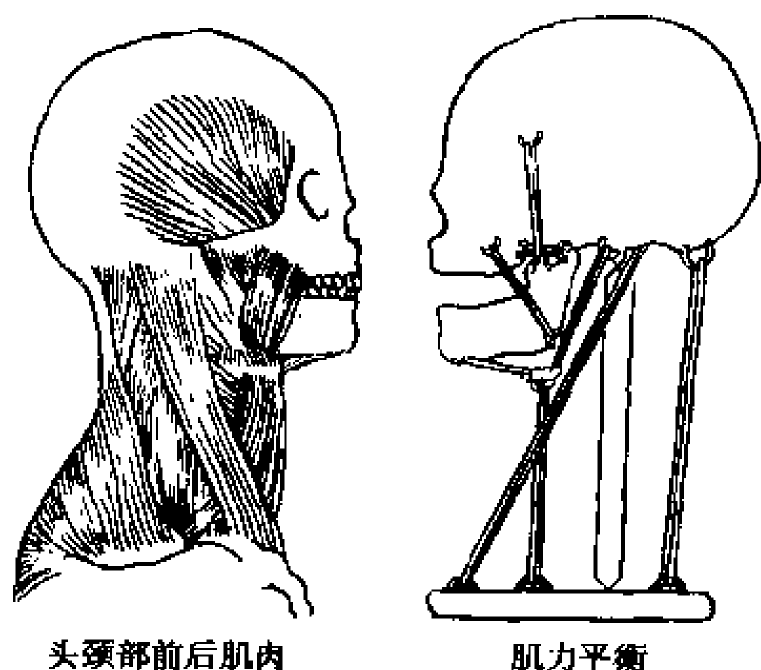


图 5-4-2 下颌姿势位

时，头部得以保持直立，既不前倾也不后仰。在检查此位时，如果让患者仰卧于牙科手术椅内，显然是破坏了这种前后平衡的状态而向后仰。颈后的肌肉收缩强度大于颈前，头向后仰。反之，如果让患者在手术椅内的位置向前低下，则颈部前方肌肉的收缩强度大于后方，均不符合下颌姿势位前后肌力平衡的要求。

下颌姿势位时升颌肌与降颌肌处于平衡状态，上下颌牙不接触，牙周、牙体与 TMJ 均无负荷，维持下颌于一种相对静止的自然状态。因此，下颌姿势位、各颌肌均有电位活动，EM_2 肌电仪测试的结果，咬肌、颞肌前、后束，二腹肌前腹均约 1.5μV。通过肌电测试的结果，更深入地认识下颌姿势位的含义，不是表面的"休息"，而实质上是升、降颌肌平衡的位置。据文献报告：张口 8 mm ±，升颌肌的电位活动为零，表明下颌在此张口度的范围内，升颌肌均有电位活动，并未休息。

三、下颌后退接触位

1. 下颌从其 ICP 后退，不脱离牙的接触，至其最后的位置，称下颌后退接触位（retruded contact position，RCP），RCP 的咬合接触关系称正中关系𬌗（CRO）（图 5-4-3，4）。

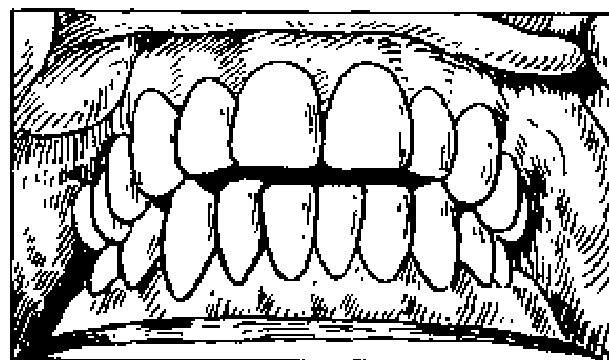


图 5-4-3 CRO

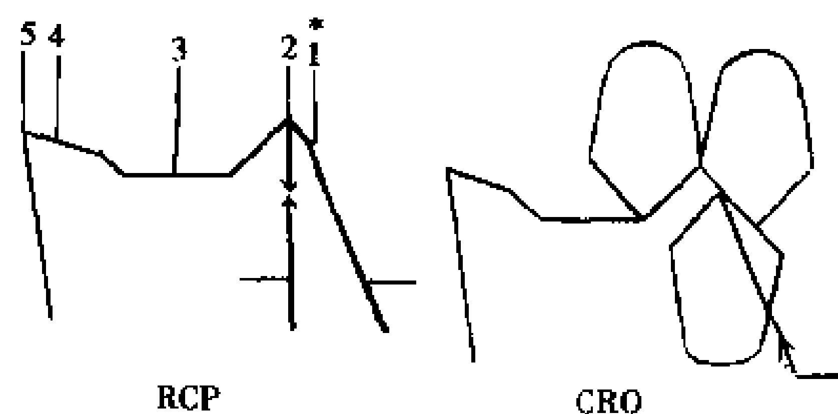


图 5-4-4 RCP 及 CRO

2. RCP 是 TMJ 局部对髁突向后移动的可让性的表现。一方面表现，从 ICP 还可后退；一方面表现，其后退的范围很小（1mm 以内）。

3. 下颌之所以能从 ICP 后退少许，是因为 TMJ 局部组织的可让性，当然可让性只限于 TMJ 的软组织即韧带，故又称 RCP 为下颌韧带位。

4. RCP 是髁突的最后位。髁突在此位的运动，为铰链运动（只有转动，无前后移动）。髁突的此项铰链运动，可使口腔前部即切端张口 18～25mm，超过此限度，髁突就离开其铰链位而前移了。髁突在其最后位——在其铰链运动的范围内、

上下颌之间的关系称正中关系（central relation，CR)。这是“正中关系”最简明而科学的解释。正中关系范围内，髁突只有一个位，即其最后位，亦称铰链位。

人群中，有92%的人有ICP和RCP二位，但还有8%的人，只有ICP，下颌不能从其ICP后退，下颌运动不是铰链运动，而是向前下滑动，就没有正中关系CR。关于这一点，可以再作实验，观察实际。

综上所述，下颌的三个基本颌位，分别体现口颌系统（牙、颌肌与颞颌关节）的特性，每一种颌位突出体现其中一种结构。ICP体现上下牙最广泛接触的颌位，RCP体现TMJ后退接触的颌位；MCP体现下颌肌功能最小的颌位。

第二节 殆与颌位

殆是牙齿功能的体现。上、下颌牙接触，才能发挥其咀嚼功能。无咬合接触的牙，便无咀嚼功能可言。但咀嚼功能的完成，又非单纯的牙接触即可施行。上下牙的接触、颌肌的作用力，共同协作，才能达到嚼碎食物的目的。因此，殆、TMJ与肌三者是口腔功能的统一体，缺一便无口腔功能可言。殆代表牙，肌是下颌动力之源，TMJ既是它们的联接所在又是下颌运动的枢纽，三者缺一不可。不仅如此，三者之中，两两相联，有更为直接的关系。“殆与颌位”的提出，其目的就在于论述：牙齿、颌肌与TMJ在口腔功能中各自发挥的作用，是“殆学”的标志，是口腔生理学的中心内容，简明具体，为口腔医学提出了生物学的重要内容之一。

殆，上下牙的接触，具体可见，早已为人所熟知，并被重视。但颌位，则较抽象。已经熟悉的，只有正中殆位（即牙尖交错位)。但正中殆位与TMJ有什么关系，与咀嚼肌有何联系则不甚清楚或很不清楚。以往对于“殆”的局部接触关系的重视，很自然地就引向机械的力学平衡，缺乏对生物力学的认识。本节将具体提出每一种颌位的殆关系：如何为正常，异常的标志为何，如不正常，其表现为何，是何原因，有何不良影响，如何改正，这就是“殆学”。具体言之，殆学即口颌系统的生理学和病理学，它是口颌系统的重要生理学基础。

一、牙尖交错殆与牙尖交错位

ICP既是ICO的下颌位置，自然是随ICO的变化而变化（图5-4-5)。ICO的任何变化——磨损、缺牙、增高、畸变，ICP随之而变，髁突位置亦变，颌肌功能亦变。变化的程度与速度，则视ICO的变化而定。ICO渐变，ICP亦渐变。如果不超过生理适应范围，可无异常表现；如其变化快速、或较大程度的改变，例如，对重度磨损者突然加高ICO（未经适应期）可以迅速引起颅颌系统的强烈反应，甚至不能忍受。

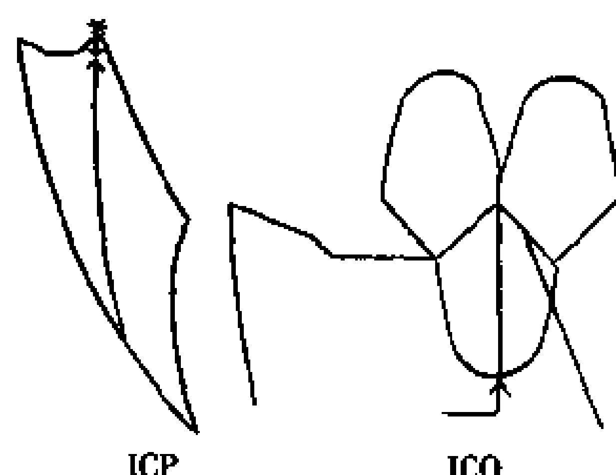


图5-4-5 ICP及ICO

ICO的任何变化，必然引起ICP的变化。因为咬合接触的任何改变，均将使下颌骨的位置（上下、前后、左右）有所变化。例如：对缺牙进行修复后，有意或无意地改变了咬合——垂直距离的增高或降低、咬合接触点分布的变化，以及左右两侧或前后牙接触的不均等均将使ICP随ICO的变化而变化。ICO改变了，而ICP不变，这种可能性是不存在的。ICP只要有改变，TMJ和颌面肌的位置均将随之而变，关节受力、运动；颌肌纤维的方向与紧张度都有改变，口颌系统的运动和功能都有变化，只不过发生的时间不同而已。有的很快，例如咬合垂直距离明显增高或突然增高，可引发急性的颞颌关节功能紊乱症；颌面部感觉不适、肌肉疲乏，甚至不能忍受。咬合垂直距离降低，ICP日益后移，机体的感觉不是很敏锐的，逐渐出现口颌系统功能紊乱——TMJ不适、颌肌功能异常。

ICO的变化如果是微量的、缓慢的和逐渐的，其所引起的ICP的变化，也是微量的，不知不觉的，可适应的。牙齿的自然磨耗未引起本人的不适感，但其ICP已在不断变化中。但是ICP的急剧变化，即使是属于异常的改正，机体也不能立即适应，而需要时间逐渐适应之。

ICO是ICP定位的基础，ICP随ICO的变化而变化。ICO的改变因素很多：牙的磨损，垂直距离降低；牙的移位（松动、缺牙等）；牙的拔除或缺失；牙的修复、增高；牙的矫正移动；牙的拔除等。总之，ICP随ICO而定位，ICO的改变，必然导致ICP的变化。因此在改动ICO（正牙、修复、调𬌗、牙体治疗等），必须深刻了解它将带给TMJ和颌肌的影响和后果，什么是良性的改进，什么是恶化之源；前者是𬌗治疗的原则，后者是𬌗处理的禁忌。

ICO的变化，从正常到异常如果是逐渐的、缓慢的、微量的，其所导致的ICP的变化也是小的，如其在机体适应能力范围之内，可无功能紊乱发生；反之，ICO的改变如果过快、过大，则使TMJ和颌面肌不能适应，可迅速引发TMJ及颌肌的不适，即颅颌系统功能紊乱。例如：咬合不适当的过分加高，或加高过速，可迅速引发TMJ和颌肌的不适。

可以引发ICP异常的𬌗因素：

1. 早接触　凡是在下颌骨尚未到达ICP的过程中，就发生个别牙接触的现象，如图5-4-6所示：$\frac{|3}{|3}$在下颌尚未进入ICO时就发生个别接触的现象，待进入全牙列完全接触时，它并不是"高𬌗"。这种早接触牙，本身受力较大，对牙周有创伤，它可以影响髁突的顺利、自然达到正常位置；它可以增加牙的副功能运动（空咬牙）。早接触可以影响牙体、牙周、TMJ、颌肌，可以影响正常的𬌗接触，是牙周组织蒙受创伤的重要因素，是引发颌肌功能紊乱的重要𬌗因素。如图所示：上下全牙列尚未接触，$\frac{|3}{|3}$牙的接触，无疑对牙局、TMJ及颌肌的正常功能都有损伤，久之，可引发口颌系统各部相继发生异常。早接触牙都是高出牙列、或是位于牙列之外的牙。从此，可以认识牙列的规范整齐的生理意义，不只是外表美观，而更为重要的是上下牙接触的均衡和同时，早接触对颌肌、牙周组织及TMJ均有创伤作用。

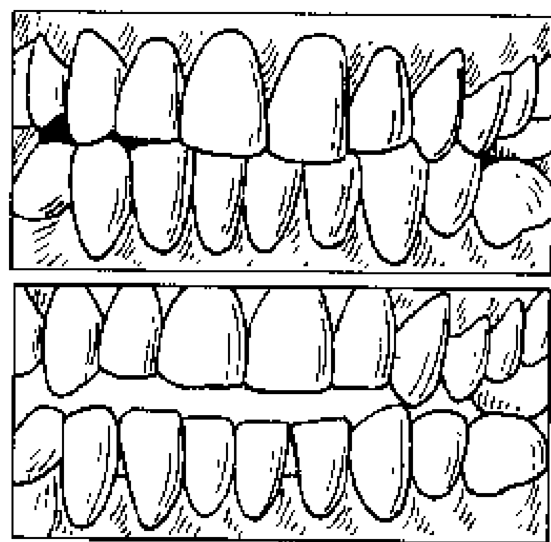


图5-4-6　早接触

2. 咬合高点　下颌牙与上颌牙咬合接触，基本一致，但其中有局部接触较重的牙，可用咬合纸垫于上下牙列的𬌗面之间，下颌自由磨动后，张口可见牙列上有着色较深之处，即为咬合高点，在咬合压力之下。由于牙周组织的可让性，牙体下沉，并不影响其余牙的接触，但该接触仍较同牙列上其他牙的接触更为紧密，是为咬合高点。有咬合高点的牙，其牙周组织是要受到创伤的，颌肌用力也不平衡，咬合时，两侧TMJ的运动也不同步。

3. 牙伸长　个别牙高出其牙列𬌗面自然𬌗曲线之规律者，一看便可辨认，咬合时不见垂直距离增高，但张口便可看出该牙高出牙弓的协调面。伸长牙在下颌运动中常是蒙受创伤者，或成为障碍下颌运动正常之𬌗因素，应修正处理（将高出牙列协调面之部分去除，加高对𬌗牙，使上、下牙列𬌗面均匀谐调）。

4. 低𬌗　单颌牙列上之个别牙或数牙均无接触，久之，对𬌗牙伸长，使其牙弓𬌗面高低不平。在下颌运动中，可能成为蒙受𬌗力创伤之处。

5. 第三磨牙伸长，高出牙弓𬌗面，无对𬌗牙，并使下颌向前后移位。上颌第三磨牙伸长，则使下颌前移；下颌第三磨牙升高，则逼使下颌后退。因此，对单颌第三磨牙，如不拔除，也要及时调磨。

6. 牙弓𬌗面不谐调，对于咬合接触及咬合运动均可发生障碍。因此，在牙列与咬合的保健工作中，尽量使牙的排列与咬合符合自然规律，全牙列自然谐调。如果单个牙的咬合接触均不过高，但整个牙弓𬌗面如不谐调，则不符合牙齿排列的自然规律，在运动中就可能成为创伤。

7. 牙的异常磨损　牙的磨损是客观存在，但并非均属正常。相反，牙磨损严重一般均属异常。一侧咀嚼肌所能发出的力可达180kg，而咀嚼食物的力仅为数公斤。因此，牙齿的磨损不是咀嚼食物的结果，而是咀嚼肌功能亢进，上下颌牙直接接触，空磨牙的结果。关于这一重要因素，至今尚未引起普遍的理解和重视。升颌肌功能亢进，下颌上升，上下牙咬紧，不停地磨动，牙齿严重磨损，口

颌系统均受创伤与损害，这是机体发生功能紊乱的一种原因。引发升颌肌功能亢进的因素，有中枢神经源及外界自然界的刺激，例如，寒风吹拂颜面，可使升颌肌紧张收缩，下颌上升，牙齿咬紧或磨动，牙体组织严重磨损，使殆、咀嚼肌与颞颌关节之间失去生理平衡而发生功能紊乱。这种病症在临床常见，但其病因和病理在于颌肌的紧张收缩，却鲜为人知。

8. 修复体的殆失调　口腔修复体的目的在于恢复牙的咀嚼功能，其咬合关系向来被重视。但是，只注意了正中咬合的接触关系须广泛面密切。随着口腔科学的发展，对“殆学”的认识，仅仅是指正中殆最广泛接触，既不全面，亦不完全正确。因为“咬合”的现代认识水平，已不限于上下牙接触的面积，愈广泛愈好，而是在正确的“颌位”上，合乎生物学规律的接触关系。原有的概念：“正中殆”的“正中”，缺乏科学的界定，只是表面现象；“殆”的标定，以接触愈广泛为最好，并无上下牙接触的生物学规律为依据。因为自然牙列咬合接触的正常规律为：前牙不接触，或轻接触，每一前磨牙接触 2～3 点，磨牙（6～7 牙）接触 6～7 点，全牙列（上下＋左右）共有接触点 70 个左右。咬合接触的这一规律，构成口颌系统第Ⅲ类杠杆（生物学杠杆）（图 5-4-3）。如果前牙接触，则成Ⅰ类杠杆，前牙的接触成为重度，其牙体组织不耐磨损，其牙周组织不能承受过大殆力。因此，以往对于殆的认识和处理（全口牙均调殆），有失口颌系统的生物学规律。关于牙尖交错殆接触点的自然规律，即前牙不接触（或轻接触）、前磨牙少接触、磨牙为主要接触这一生物学规律，尚未为口腔医学界普遍认识。因此，在调殆时，前后牙均磨；在检查咬合高点时，用咬合纸垫于上下牙列间，嘱受检者作下颌的前后左右运动，检出牙齿殆面着色较深者为“咬合高点”，并将其定为调改目标。此法不计颌位、不分重点，调殆的结果必然是前后牙均接触。这一不符合自然规律的作法，在口腔界目前尚未引起普遍重视。

在全口假牙的调殆中，如前牙不接触或轻接触，会达到两种结果：一是戴牙者感觉自然，二是托牙的效果——固位与舒适均好。其原因是：符合了口颌系统的生物力学规律。

在其他修复体的调殆中，也要符合咬合接触的自然法则：前牙不接触，前磨牙少接触，第一磨牙为主要接触区，不仅修复效果好，且感觉舒适。

9. 牙周病患者的咬合　牙周组织不正常者，牙齿松动，ICP 不稳定，上前牙向前飘移、稀疏，髁突前移。近年来才查出其升颌肌功能亢进，EMG 高电位，表明其口颌肌功能紊乱乃其“病因”所在。当然，牙周病患导致口颌功能亢进亦属可能；或者是肌功能紊乱损伤牙周组织因而牙齿松动。但是，很早就有学者调查牙周炎患者中磨牙症的发病率为 78%、81%。本篇作者亦曾在复杂性牙周炎患者中发现：磨牙症的发生率竟达 50%，其升颌肌的 EMG 大多属高电位，这是以前所不认识的，是很重要的发现，因为它是口颌系统功能紊乱的重要原因。TMJ、颌肌、咬合以及中枢神经系统所组成的颅颌系统中，牙与殆肉眼可见，早为人知；TMJ 亦被重视和研究，亦有多年；唯独颌肌的生理及病理在口颌系统的功能中所占的位置的重要性，认识不足，发觉也晚。直至 1980 年，作者在牙周炎患者口中，首次发现其磨牙的牙尖斜面上，有光亮的磨损小面（facet），才引起重视；检查患者的咬肌、颞肌的肌电图，显示其最大紧咬电位为高电位。然而牙周组织病变与升颌肌紧张的高电位，何者为因何者为果，有待观察研究。

10. 深覆殆　深覆殆是口腔临床医学的重要问题之一。它是 TMD 发病率最高的一种殆型，亦是牙周病患者常见的殆型之一；既是修复治疗比较难以处理的一种病例，也是正畸治疗最难奏效的一种错殆。

深覆殆者的下颌运动有许多异常：张口运动较正常覆殆者为大，才能使其开口度足以适合功能，对 TMJ 的组织结构多有创伤，对颌肌功能则超过正常。深覆殆者的前牙常有前倾、分离、松动的表现，或有牙周组织炎症。

综上所述，ICO 异常，ICP 随之异常，颞颌关节、颌肌与咬合以及中枢神经系统的功能异常，是为颅颌系统功能紊乱。

二、肌接触位的咬合接触

从口腔生理学而言，下颌只有三个基本颌位，即 ICP、MPP、RCP。肌接触位（MCP）指的是下颌从其姿势位上升，到上下牙初接触的颌位。此时的咬合关系：如果是 ICO，表明肌与殆的一致，是颅颌系统功能谐调的标志之一；反之，下颌从其肌

位上升，到上下牙初接触时的咬合接触关系不是ICO，表明肌功能与其殆不一致。其原因或是殆异常，或是肌功能异常。

肌位，即下颌姿势位，俗称下颌休息位，它的表现和维持，是下颌骨上的升、降肌力保持平衡的结果。

下颌从其姿势位上升，至上下颌牙初接触，如果此时的咬合关系就是ICO，表明肌功能正常，殆亦正常，殆与肌功能谐调。反之，下颌从其姿势位上升，至上下牙初接触时，不是ICO而是异常接触，表明肌功能紊乱或ICO异常，肌与殆不谐调。如果肌功能调整达到正常，ICO即正常，表明其ICO表现异常的原因是肌功能异常；否则，肌功能正常、ICO仍不正常，则属ICO异常。

总之，MCP的殆接触关系如与ICO一致，殆与肌功能调正（戴咬合板或封闭）后，如殆仍不正常，则属殆异常。

肌接触位与肌位各有不同。后者指的是下颌姿势位、上下牙无接触；前者指的是下颌自其姿势位上升，至上下牙初接触的下颌位。肌接触位的殆关系与ICO一样者表明殆与肌的关系协调，肌位与牙位协调，口颌系统功能正常。口颌系统功能正常者的表现：肌位，上下牙无接触；肌接触位，上下牙的接触关系与ICO一样。

三、下颌后退接触位与正中关系殆

凡是颌有二位的人，下颌从其ICP可以后退少许，至其后退接触位（RCP）；在此位，髁突的铰链运动，在一点上的上下转动，无前后位移。因此，髁突在其铰链位上的运动，可使其前方（切端）张口18～25mm，称为铰链开口度；在此范围内，上颌与下颌之间的关系，称正中关系（central relation，CR）。因此，正中关系不是一个颌位，在正中关系范围内，由于垂直距离的不同，可以有不同的正中关系位，其最上位为咬合接触位，称RCP，其殆关系称正中关系殆（CRO）。

上述：髁突的铰链位、铰链运动、正中关系、正中关系殆等，有92%属于下颌有二位（ICP与RCP）者；其余8%的人只有一位（ICP）者，则无此特性（一张口，或增高垂直距离，髁突即向前运动）。因此，在临床应用上就应当加以区别对待。否则，将一位者与二位者混淆，不符合人的自然条件。

第三节 颌位与肌功能

颌位与下颌骨上所附丽的肌均有不可分割之关系；不同的颌位，各肌的张力有所不同；一种颌位，即升颌肌的张力与降颌肌的张力达到平衡时，下颌骨保持在该位。颌位改变，各颌肌的张力（收缩程度）重新调整，达到新的平衡，下颌骨则维持在新的位置。即使下颌骨的一种位置以咬合作标志，例如ICP，但是在该颌位的肌张力也各有其特点：咬肌的收缩强度最大、颞肌次之，二腹肌最小。在下颌息止颌位：咬肌、颞肌前、后束与二腹肌，均有电位，但均小，并近乎相等，这就是所谓的平衡张力。它说明一个问题：下颌息止位颌位，没有骨性标志，靠颌骨肌（升颌肌与降颌肌）的张力的平衡，下颌骨在一个位置保持相对平稳，有较好的重复性，表明颌肌张力的生理性。

殆与颌位的关系，具体可见，容易理解。颌位与肌功能的关系，比较抽象；但是，如果用肌电仪，对各种颌位的升颌肌（咬肌、颞肌）与降颌肌（二腹肌前腹）进行EMG测试，就可以看出：在不同颌位时，升颌肌与降颌肌的电位不断有所变化，以达到新的平衡，保持下颌于一个相对静止的位置——肌位，下颌姿势位。

ICP：升颌肌工作，有电位活动。随其紧咬程度的增强，咬肌与颞肌的EMG电位活动不断上升。因此，从ICO的EMG可以认识：①ICP是下颌的一个功能位；②如果升颌肌功能亢进，便可引发牙齿的重度磨损、TMJ创伤等一系列颞颌关节功能紊乱的症状。

MCP：MCP与下颌姿势位有所不同，下颌姿势位为下颌休息、静止时的下颌位。如前所述，息止颌位，升颌肌仍有电位活动，有实验证明：下颌张口约8mm时，升颌肌EMG才停止。表明升颌肌的作用，不仅是：提下颌向上到ICP的作用；紧咬时殆力的上升；还有在下颌姿势位保持下颌于其位的肌张力，不至于张口过大（8mm）。

RCP：下颌后退接触的肌张力，主要是颞肌后束的作用，上翼外肌的平衡。

综上所述，下颌的几个主要颌位，颌骨上的各

肌作用的分配，以达到该颌位的保持为目标；下颌从一个颌位变换到另一个颌位，颌骨上诸肌重新调整各自的紧张度，达到新的平衡，从而维持新的颌位。因此，每一种颌位，各颌肌均有其独自的电位。颌位一变，各颌肌的电位随之而变，以达到新的平衡。

第四节 颌位与颞颌关节

下颌骨的髁突是TMJ的主要组成部分，颌位不同，髁突在TMJ的位置也会有变化，关节间隙（关节上腔与关节下腔）亦随之而变化；翼外肌纤维的紧张度也有变化。ICP随ICO的磨损而变化，随颌肌的紧张度的变化而变化。髁突在关节凹内的位置的变化，直接影响TMJ的功能。髁突的正常位置：位于下颌凹的中央（TMJ矢状方向的X线片所显示的凹形，为下颌凹，凹之前部为关节凹，凹之后部为下颌凹之后部，前部与后部之间的界沟，在X片上不显影，故其所示凹形为整个下颌凹，其中界沟乃关节凹之最后，不显影。X线片上所显示的髁突位置亦为中央）。因此，TMJ的矢状X线显像从中间偏后，即为异常。

牙齿重度磨损使咬合垂直距离降低，咬合时髁突后移，压迫下颌凹（关节凹之后）后部之软组织而感觉不适，是引发颅颌功能紊乱的常见因素。

（王惠芸 易新竹 刘子军）

第五章　下颌生理运动

下颌骨的活动与咀嚼、吞咽、语音和表情等人体最基本的生理功能密切相关。下颌运动正常与否，是颅颌系统功能正常与否的重要标志。张口与闭口，是下颌骨最基本的生理运动。了解张、闭口运动中，颞颌关节的运动、颌面肌的作用、下颌骨运动的方向，不仅可以明辨何者为正常，何者为异常，同时还可以了解其发生异常的原因，从而选择合理的治疗方案。因此，研究下颌生理运动不只是一个口腔基础学问题，而是有重要的临床实用意义。

第一节　张闭口运动

下颌的每一种生理活动，均有 TMJ 局部的运动方式，下颌骨体部前端（颏部）的运动方向、颌骨肌的作用以及上下牙接触的关系。

在张口运动中，双侧髁突以同等、均匀的速度向前、下运动，局部无耳可闻之声；下颌骨前端颏部向下、向后运动。髁突与颏部的运动方向为前下与后上（图 5-5-1），犹如力偶，为正常表现。张口时，如颏部向前而不是向下向后，则属下颌功能紊乱。

上下翼外肌的作用　肌电图表明：在张口运动中，下翼外肌发挥主要作用。

张口与闭口运动中，均无上下切刃相接触的现象发生。张口时，下颌颏部向下向后运动；闭口时则下颌从张口位向上向前，在上下切刃相对、尚未接触时，下颌便向后向上至其牙尖交错位。

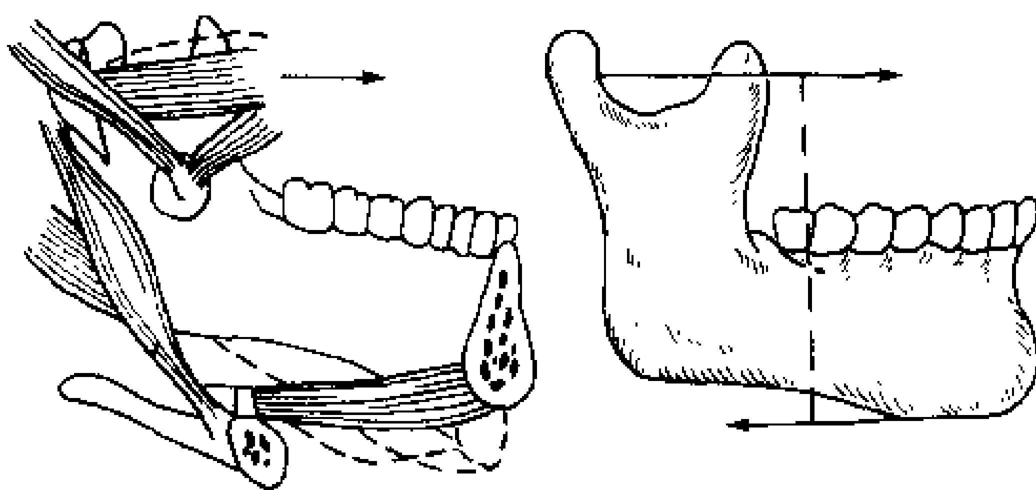


图 5-5-1　下颌张口运动
髁突向前、颏部向后

在张、闭口运动的全过程中，两侧髁突的运动是对称、同速度、同方向的运动；TMJ 局部无声（弹响）、无触压痛；下颌颏部则是向下向后。

在张、闭口运动中、如 TMJ 局部发出弹响声，或是一侧髁突运动过快或较慢，均属异常，为颞颌关节功能紊乱。

下颌张闭口运动正常的表现：

（1）张口度（上下切牙切缘之间的距离）在 30～45mm 之间，加上前牙的覆𬌗，为下颌切牙切点向下后运动距离（大于 30mm），乃颌点运动的距离和方向。反之，张口度小于 30mm，或大于 45mm，均属异常，前者为张口受限，后者为张口过大。

（2）张口运动中，下颌颏部不偏左，也不偏右，表明两侧肌功能相等，对称谐调，属于正常。

（3）两侧髁突运动（以手指触之）：匀称、谐调、无声（弹跳、受限、弹响、一侧快而一侧慢等均属异常）。

下颌张闭口运动异常的表现：

（1）张口度小于 30mm 或大于 45mm，前者为张口受限，后者为张口过大，均属颅颌系统功能紊乱，大多是颅颌系统肌功能紊乱所致。

（2）张口运动中，TMJ 局部发出耳可闻之声，称弹响。弹响为盘突关系失调，二者在运动中，（开始或末了）发生磨擦所致。关节盘以紧密的纤维组织（盘突韧带）附着于髁突，是 TMJ 在运动

中无声的基础。盘突韧带剥离，在运动中盘突不调、发出声音，此乃TMD发出弹响的根本原因。对此类患者，给以合适（高度）的咬合板戴上，再张口时就不响了。但这不是恒定的，因为盘突韧带剥离后难以再附着。

（3）张口快、张口度大亦属异常，临床少见，但不能忽视，一般属于颌肌功能紊乱。

（4）不停地咬牙，不能自我控制，大多属于升颌肌功能亢进所致。

（5）张口运动中，下颌颏部偏向一侧，表明两侧颌肌功能不等。

综上所述，张、闭口运动与牙列、咬合、颞颌关节、颌肌功能均有关系。但从生理与病理的界线着眼，颌肌功能则属首位。这是临床与研究均值得重视的问题。

第二节　下颌边缘运动

下颌边缘是指下颌的最外界限（前、后、上、下、左、右），下颌边缘运动就是下颌最后位、最上位、最前位及最下位的运动所留下的痕迹。它具体展示了下颌骨各部生理运动的特点，是颅颌系统生理学基础的一个重要方面，对口腔医学基础及临床口腔医学都是很有用的知识。

1. 下颌切点边缘运动在矢状面的投影（图5-5-2）　髁突在下颌关节凹的最后位，为其铰链位，髁突在此位的运动，为铰链运动（只在原位上下运动、无前后位移），此转动可使下颌前端张大至B点，RCP至B点为18～25mm，称铰链开口度；在此范围内、上下颌之间的关系，称正中关系。髁突如果继续运动，则保不住它的铰链运动而是向前下滑动，其前方切点的运动轨迹，则由B点至O点；下颌从B点至O点的运动，髁突的位置前移，已不是铰链运动，而是向前滑动兼转动。下颌的咬合运动：髁突向前滑动，下颌牙列沿着RCP→ICP→P点。下颌从前方P点张口，切点向下向后，受肌肉的引导，张口至O点。下颌从CO放松，至休息位R。

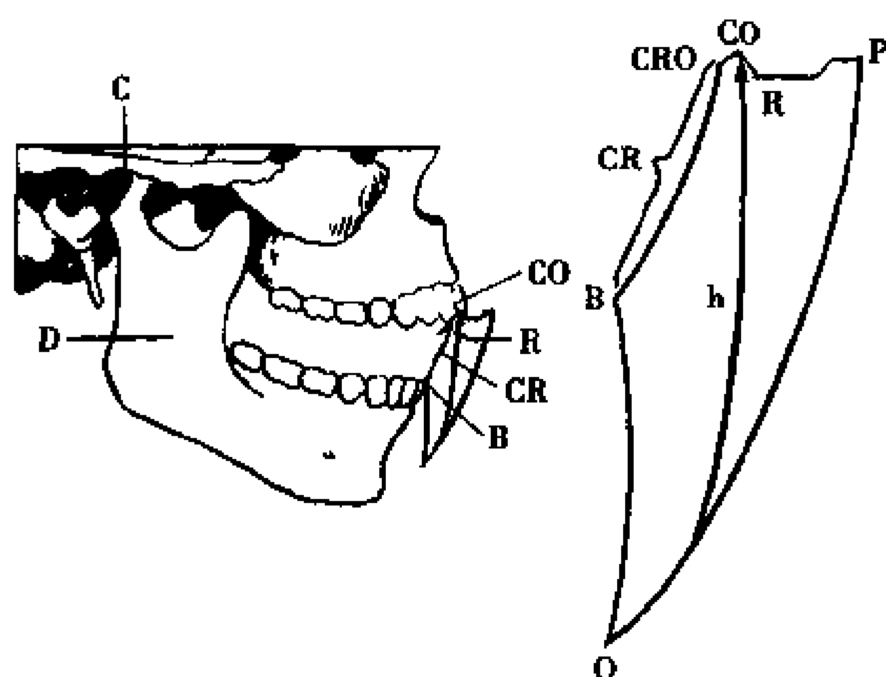


图5-5-2　下颌边缘运动——切点在矢状面的投影
CRO. 正中关系殆　CR. 正中关系　CO. 牙尖交错殆　B. 铰链开口度　O. 最大张口位　P. 前伸边缘位　R. 下颌姿势位

2. 下颌切点边缘运动在冠状面的投影呈四边形（图5-5-3），其左右两侧构成哥德弓，弓形顶点即为CRO（正中关系殆），其颌位为RCP，P为下颌前伸边缘性运动的顶点。L与R为左右侧方边缘运动顶点。

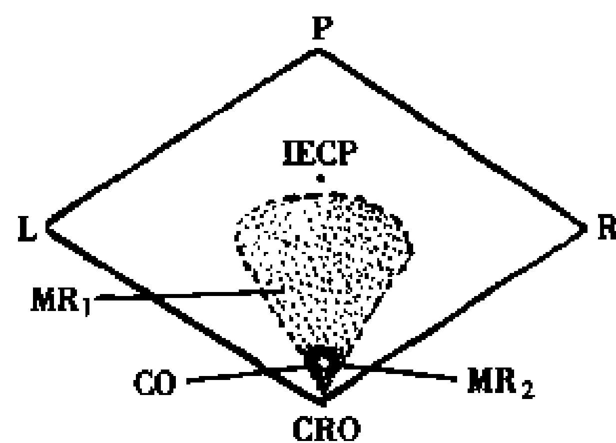


图5-5-3　下颌边缘运动——切点在水平面的投影
CRO 正中关系殆　CO 牙尖交错殆
L 左侧边缘位　MR_1 咀嚼初期殆运动范围
R 右侧边缘位　MR_2 咀嚼后期殆运动范围

个体的下颌边缘运动，一般均具重复性，可用以判断下颌功能运动是否正常。

下颌边缘运动的轨迹，客观地表现出TMJ、颌肌与咬合在下颌运动中，各自的主导作用，是颅颌系统最重要的生物学基础。

第三节　咀嚼运动

口颌系统咀嚼食物的生理活动，称咀嚼运动。咀嚼不仅是人体耐以生存的生理活动，并对人体的正常发育也是不可缺少的因素。在咀嚼过程中，食物被嚼成碎块，与唾液混合，形成食团，舌尖高举，食团后送，咽下。

咀嚼运动的分期与咀嚼循环

1. 咀嚼运动的分期　咀嚼食物时（图5-5-

4），下颌运动有其一定的程序和重复性，称为咀嚼周期，一般分5个时相，即：Ⅰ静止时相、Ⅱ食物入口时相、Ⅲ食物定位时相、Ⅳ咀嚼时相、Ⅴ食团形成和吞咽时相。各时相的比例、持续时间及特性，可因食块的大小、硬度及食物的滋味而异。

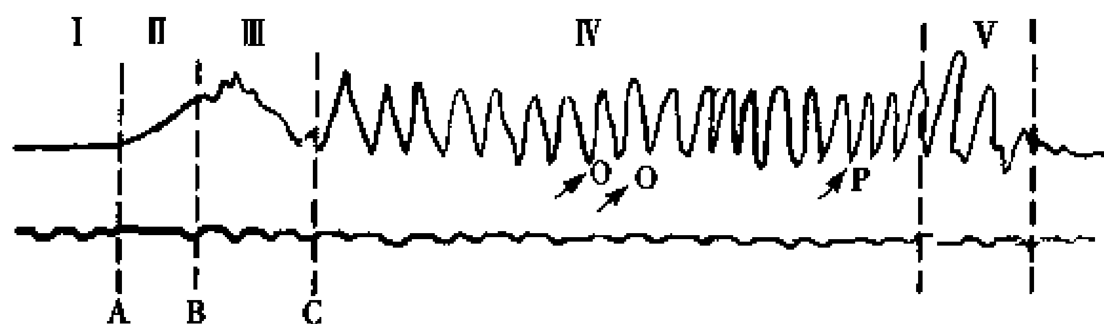


图5-5-4 咀嚼过程曲线

Ⅰ.静止时相 Ⅱ.食物入口时相 Ⅲ.食物定位时相 Ⅳ.咀嚼时相 Ⅴ.吞咽时相 AB.张口．BC.闭口 O.上下牙压碎食物时相 P.研磨食物时相

2.咀嚼循环 将食物被切牙咬断或直接送入口内，置于后牙殆面上准备咀嚼，一次仅能咬通一部分，在舌、颊的协同动作中，食物反复被咀嚼，直至形成适合各人吞咽的程度，才离开牙列殆面，形成食团，准备吞咽，称为咀嚼循环。

（1）前牙的切咬循环：用前牙咬切食物时，下颌先向下并略向前，将食物咬着，然后向上并略向后，食物被切断。在这一活动中，下颌的运动度与前牙的覆殆超殆的程度均有密切关系，覆殆深超殆小者，下颌的运动度则较大，创伤性较大。反之，覆殆较小超殆适度者，张口时下颌的运动度则较小。

（2）后牙的咀嚼循环：食物进入口腔后，由于舌的感觉和运转，进入后牙区上下磨牙之间，在下颌的闭合与上升中，反复几次，食物被嚼细。

3.咀嚼吞咽过程中上下牙接触的情况 在咀嚼食物过程中，上下牙很少发生接触；但在吞咽时，上下牙直接接触于ICP，这是牙齿自然磨耗的原因。据Paineijer报告，在182次接触中，有162次在正中殆位，在正中关系殆者仅有5次。

吞咽时的下颌位，是一个值得研究的问题。Graf Zander报告，30%的吞咽时殆接触发生于RCP；Hickely等报告：吞咽时仅在ICP，且持续时间长。现在已知下颌有一位（ICP）与二位（ICP—RCP）之分，吞咽时大约均在下颌的最后位（一位者为ICP，二位者为RCP）。

上下牙齿直接接触，是牙齿磨损的原因。据Glickman 1972年报告：在24小时内，上下颌牙发生接触的时间为17.5分。

以往，对牙齿磨损的原因，一直认为是咀嚼食物的结果。现已查明：上下牙殆面接触，发生在吞咽时（咀嚼后吞咽、平时咽唾液、睡眠时咽唾液）共17.5分。这是正常的生理情况。至于牙齿重度磨损者，则属于颌面部肌功能亢进的结果，不属于颅颌系统功能的正常范围，是一种病理现象，应及时予以检查和治疗。

第四节 咬合运动

咬合运动指的是上下颌牙不脱离接触的下颌运动。具体指前伸殆与侧殆的咬合接触关系，来源于全口义齿平衡殆的设想。这里，仅说明自然牙列有无平衡殆，其生物学意义为何以及自然牙列与全口义齿的咬合有无区别。

全口义齿的咬合：

（1）ICO：上下牙广泛密切的接触关系；

（2）前伸平衡殆：前伸殆时，前牙接触、后牙也接触；

（3）侧殆平衡：工作侧牙接触，非工作侧牙也有接触。

自然牙列的咬合：

（1）ICO：前牙不接触、后牙接触70点左右；

（2）前伸殆：后牙无接触则无干扰，有接触则为干扰；

（3）侧殆：工作侧牙接触，非工作牙无接触则无干扰。

全口义齿与自然牙列是两种完全不同的力学分析，前者偏重机械力学，后者则以生物力学为主。肌电测试自然牙列非工作侧牙有接触者常有异常肌电图表现。

全口义齿前牙的ICO，如果稍加缓冲，则可使义齿的固位作用增强，并使戴牙者感觉舒适、自

然，因为它符合口颌系统第Ⅲ类生物性杠杆的原则。

全口义齿后牙工作侧的殆接触有利于咀嚼，非工作侧的殆接触有助于义齿的固位，自然牙列的非工作接触则是干扰。

第五节　颞颌关节的运动

颞颌关节是一双侧联动关节，其解剖、结构的特点与其运动密切相关，其运动力源发自颌面肌之作用，运动的目的则与中枢神经系统、口腔功能及咬合等均有密切关系。

一、颞颌关节固有的运动

这里指的是该关节本身的运动，按髁突所在位置的运动，分述如下。

髁突在其最后位（韧带位、铰链位、关节凹的最后位、下颌凹的中央）的运动，属于铰链运动，盘突紧密联接，髁突在关节盘之下，单纯转动，使前方张口 18～25mm；

然后就是盘突一体，沿下颌关节凹壁，转动兼滑动，至关节结节前斜面之下：在此，髁突第二次转动，口张至最大(作者在 TMJ 运动，X线录像所见)。

用描记仪（pantograph）研究髁突运动轨迹（图 5-5-5)。

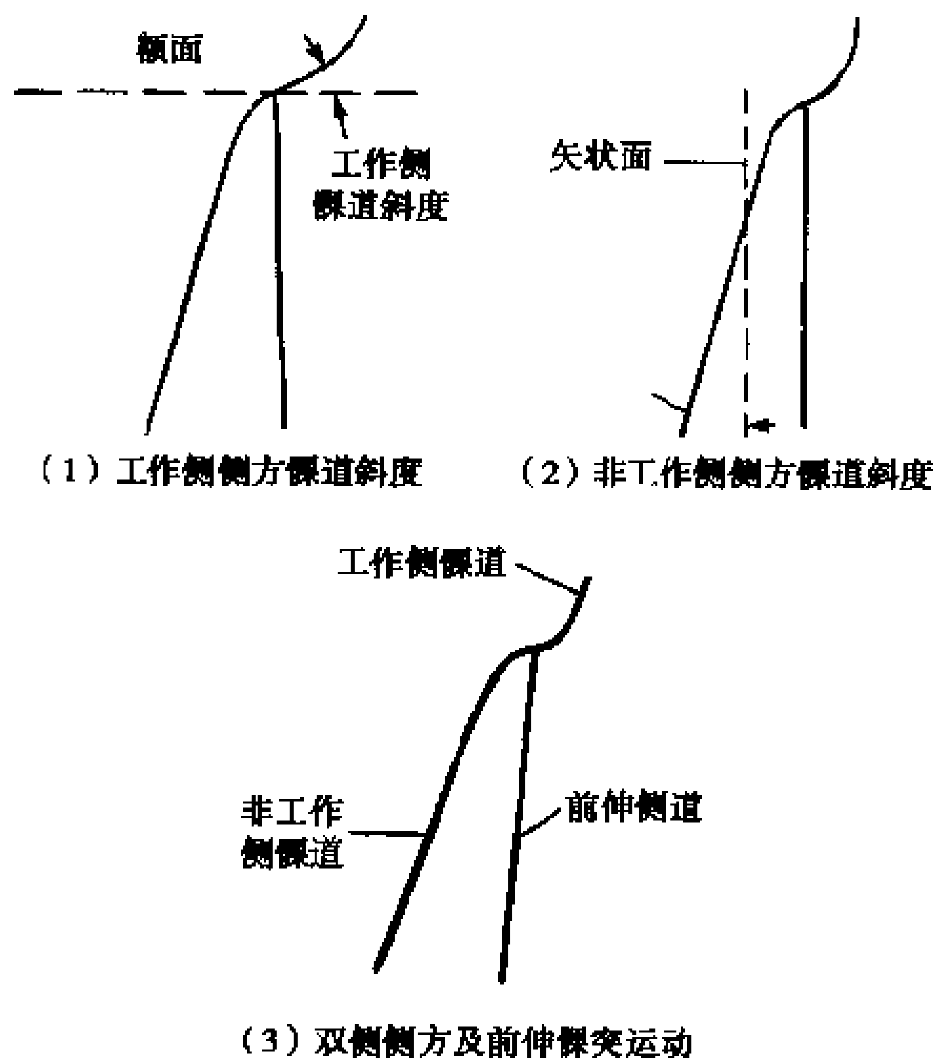


图 5-5-5　髁突运动轨迹描记

二、髁道斜度

关节盘与髁突，由盘突韧带联结成一体，在关节凹中向前滑动，无声。盘突韧带如果剥离，不能再附着，运动中盘突摩擦，发出声音，是为弹响。盘突一体，沿 TMJ 结节向前下滑动，其与水平面构成的角度，称髁道斜度（图 5-5-6)。按骨性标志，髁道斜度是不变的，但临床所用“髁道斜度”的采测方法则是可变的，因此，所测髁道斜度不能代表 TMJ 关节凹前壁的斜度。

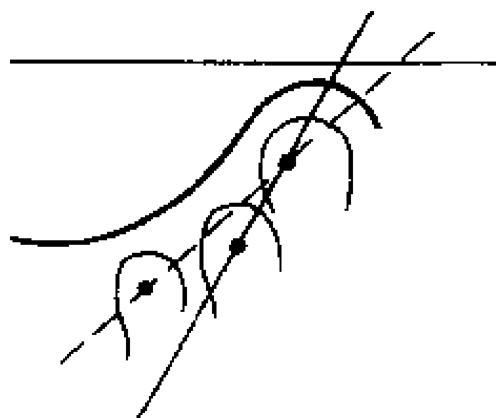


图 5-5-6　髁道斜度

临床上测量髁道斜度的目的，是建立平衡殆；但实际上则是：凡达到了平衡殆的义齿，进入口内，均有平衡接触。达些事实说明：髁道斜度并非一定循关节凹前壁的骨性标志。人体 TMJ 的关节盘是一个很好的缓冲，在髁突与关节凹两种骨性组织之间，起调节作用。

第六节　下颌反射

一、开口反射

当给予面部皮肤、口唇、口腔粘膜、牙髓、牙周膜等以疼痛性刺激时，闭口肌活动受抑制而产生一过性张口的现象称之为开口反射（图 5-5-7)，这是一种受伤害后引起的保护性反射。例如突然咬着沙子时，下颌立即张开，以避免伤害，这是无需意识参与的。开口反射的神经传导径路为：口颌部感受器→三叉神经第二、三支的感觉纤维→三叉神经感觉主核→三叉神经运动核的开口肌运动神经元→开口肌。面且，非侵害性刺激也可以诱发开口反射，这对节律性下颌运动的调节有十分重要的意义。

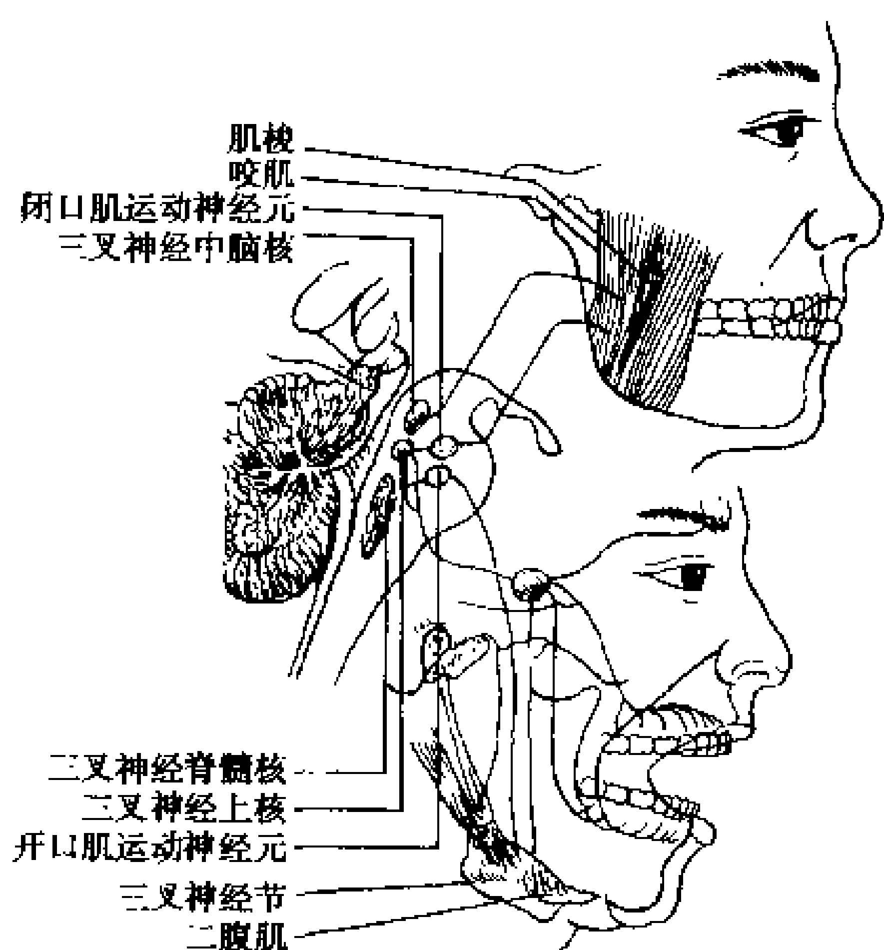


图 5-5-7 下颌反射

二、闭 口 反 射

当叩击下颏部或下颌切牙时，闭口肌急速收缩而产生一过性闭口的现象称之闭口反射（图 5-5-7)。这是一种牵张反射，下颌姿势位的形成也属于这种反射。其神经传导径路为：闭口肌肌梭或牙周膜感受器→三叉神经中脑核→闭口肌。闭口反射在下颌姿势位的形成，闭口肌活动与食物硬度相适应的调节中发挥作用。

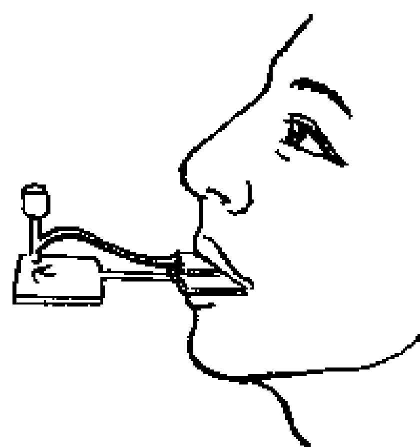
第七节 下颌运动的制约因素

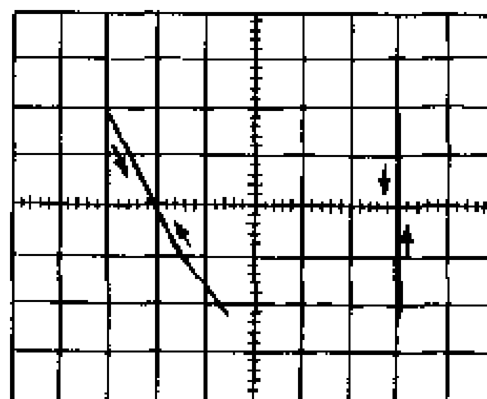
下颌运动受颞颌关节，牙殆形态两个解剖因素和神经肌肉结构一个生理因素的共同制约。

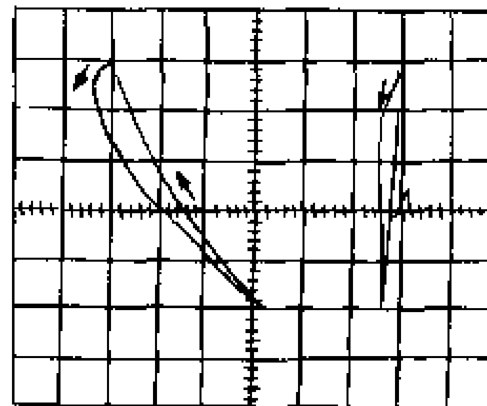
两个解剖因素中，颞颌关节相对机械地控制下颌运动的范围和运动方式，但它是固定的，难以改变的。牙殆形态尽管也是机械性的制约，但可以修改，甚至重建。通过修改上下牙的殆面接触形态，可以改变加在牙周韧带上的应力分布，进而改变本体感受等传人信息，通过神经肌肉的相应反应而间接调节下颌运动。殆面形态决定牙支持组织的受力方向，通过感受器传人中枢，经过中枢的辨别与整合，发出相应的神经冲击至肌肉，进而形成对个体来说消耗能力较少，避免疼痛与不适，又能发挥最大效能的下颌运动型。如殆面牙尖斜度较大时，咀嚼末期的下颌运动为范围狭小的垂直向杵臼式运动，这就是由于神经肌肉结构的调节，避免了水平向运动对牙支持组织的创伤，进而形成与现有咬合相适应的个体下颌运动型。这也正是咬合的重要性所在，被称之为咬合的程序化作用。

第八节 下颌运动轨迹描记

在口颌系统选择一点作为标志，记录该点在下


图 5-5-8 哥德弓描记


(1) 前后、左右一致（正常）


(2) 不一致（异常）

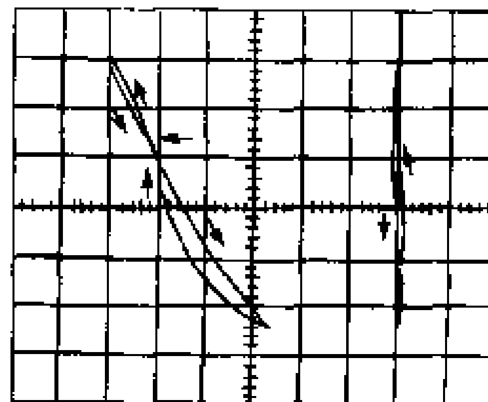

(3) 前后交叉（异常）

图 5-5-9 下颌张、闭口运动轨迹描记

颌功能运动中所运行的轨迹，供研究和诊断之用。

哥德弓是一种机械描记方法，如图（图5-5-8）所示，在上下牙弓上各装置一记录板与描绘针，在受试者作左右侧向运动时，其两侧轨迹的交叉点为Gothic arch，即正中𬌗位。

现代采用磁电转换原理，将一小块磁钢贴在下中切牙上，磁钢传感器戴在头面周围，当下颌运动时，切点的磁钢与之同步运动，产生磁场变化，转化为电信号，经放大，显示于屏幕上，是为下颌运动轨迹。

张闭口运动轨迹描记（MKG）

冠状而和矢状而所表现的：张口和闭口、下颌运动的轨迹完全一致，表明TMJ、肌功能与咬合的协调（图5-5-9）。

第九节　下颌副功能运动

上下颌牙咬合着不自主地磨动，有的在夜间入睡之中，有的在白天不自主地把牙咬紧。这种紧咬牙与磨动牙齿并非正常生理运动，而是一种不能自我控制的下颌运动，其后果乃是牙齿的重度磨损。这种现象称下颌付功能运动。其原因乃是升颌肌功能亢进，其后果则是颅颌系统TMJ、牙列咬合的重度磨损、颅颌系统功能紊乱(cranio mandibular disorder, CMD)，升颌肌中以咬肌为主的功能亢进，可以因精神紧张而发作，也可因寒风刺激而引发，也可以在睡梦中咬牙不已，有的在白天咬紧牙齿。这种非咀嚼或吞咽的上下牙咬合的动作，称下颌副功能运动，它可使牙齿重度磨损、髁突后移，颅颌系统功能紊乱。

（王惠芸　易新竹　刘子军）

第六章　口腔诸器官的功能

口腔是人体的重要部分，它不仅具有咀嚼、吞咽功能，而且参与消化过程，协助发音和语言动作，同时具有感觉功能，并能辅助呼吸。以上下牙列、牙龈、牙槽骨为界，可将口腔分为口腔前庭与固有口腔两部分，根据功能的需要，口腔表面覆盖着不同的粘膜，如位于牙龈、硬腭的咀嚼粘膜，位于唇颊部、口底的衬里粘膜，以及位于舌背的特殊粘膜等。

第一节　唇的功能

为口腔前庭的前壁，外为皮肤、内覆粘膜，皮肤与粘膜移行处为唇红部。口轮匝肌为运动唇的主要肌肉，其他面部表情肌如颊肌，上下唇方肌等也起重要作用，唇的粘膜表面有小唾液腺（唇腺）的开口。唇具有下列生理功能：

（1）保持咬切的食物在适当的位置。

（2）闭唇可防止食物从口腔内外溢。

（3）与唇颊共同作用，保持一定的口腔内压，吸吮时在口腔内形成负压。

（4）咀嚼过程中，将进入口腔前庭的食物向固有口腔转送。

（5）唇红部含丰富的感受器，可最先感知食物的性状，具防护作用。

（6）与舌共同保持口腔内外的动力平衡，使牙列保持正常。

（7）调节发音与语言，体现表情。

唇的运动受面神经支配。唇的感觉，上唇为上颌神经的眶下神经，下唇为下颌神经的颏神经与颊神经。

第二节　颊的功能

颊是口腔前庭后部的外壁。颊的外面为皮肤，内覆粘膜。颊的深部有颊肌，浅部有颧肌、笑肌、颈阔肌，共同完成颊的运动，其中颊肌是运动颊粘膜的最主要肌肉，在咀嚼中发挥重要作用。颊粘膜上有小唾液腺（颊腺）和腮腺导管开口。颊粘膜的触压觉较迟钝。颊具有下列主要功能：

（1）与舌共同作用，将食物聚积到下颌后牙的𬌗面上，利于压碎嚼细（图 5-6-1）。

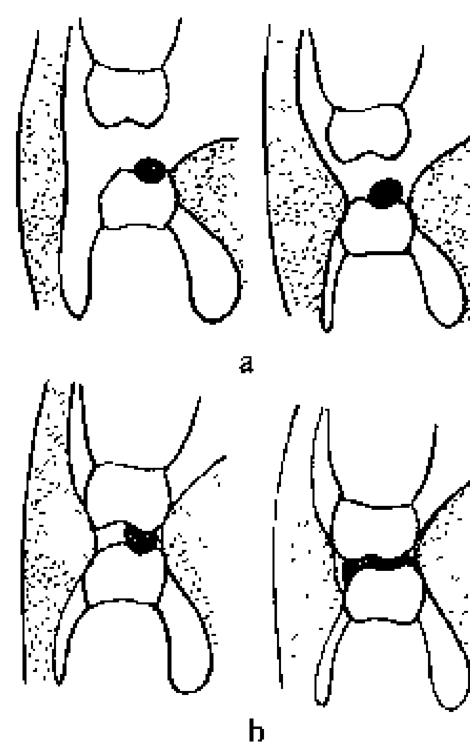


图 5-6-1　咀嚼运动中颊与舌的作用

（2）口腔内外动力平衡的维持。

（3）体现表情。

颊的运动受面神经支配，感觉传入神经为上颌神经的眶下神经和下颌神经的颊神经。

第三节　腭的功能

腭是固有口腔的上壁，并是口腔与鼻腔的分界。腭的前半部分位于上颌骨腭突及腭骨水平板部位，较硬，称之硬腭。后半部中心无骨成分，称之软腭，腭粘膜上亦有小唾液腺（腭腺）分布。

硬腭粘膜属咀嚼粘膜，表面角化，其下的骨膜具有粘膜和粘膜下层比附于骨面更为紧密的特性，使硬腭粘膜不易移动，因此能耐受磨擦和咀嚼压力。硬腭前部有 3～4 条腭皱襞，感觉十分敏锐。

软腭的后缘称为腭帆，其中部为悬雍垂，吞咽时该部上抬，触及咽后壁，以完全隔离口腔与鼻腔。软腭对触、压觉十分敏感，是吞咽反射的诱发部位，软腭部还有味觉感觉器味蕾。

腭具有下列功能：

（1）咀嚼中承受食物的磨擦与压力，使咀嚼能顺利进行。

（2）感受食物的性状，感觉舌运动的范围与强度，反馈性地调节舌运动、下颌运动，使咀嚼，发音功能得到调整。

（3）硬腭的形态对发音音质影响较大。

（4）软腭的感觉和运动与吞咽、发音功能关系密切，并且有味觉感受功能。

腭部的感觉经三叉神经的鼻腭神经及腭大、小神经分支传入，软腭的运动受三叉神经的下颌神经分支、迷走神经咽支与喉支的支配。

第四节 舌的功能

舌是口腔内重要器官，也是一运动十分灵活、肌肉十分发达的肌性器官。舌的前2/3称舌体，后1/3称舌根，两者以人字形的界沟为界，舌根也构成咽腔的前壁。舌的上表面称舌背，下表面称舌腹，舌背粘膜上有各种舌乳头，其中含有味觉感受器—味蕾。粘膜下组织中还有小唾液腺（舌腺）。粘膜下为舌肌。舌具有下列功能。

（1）咀嚼功能：包括摄食功能，口腔内运转食物的功能。此外其与颊粘膜协同，可将被咀嚼的食物定位于下颌后牙咬合面，以利咀嚼。可将食物与唾液相混合而形成食团。其与硬腭协同，可压碎较软的食物。舌的感觉在咀嚼中可以反馈性地调节下颌运动。

（2）吞咽功能：感觉适于吞咽的物质，将食物运送至吞咽部位。还可以产生舌压使食团进入咽部，舌根部的粘膜感觉还可以诱发吞咽反射。

（3）消化功能：舌的感觉与味觉反射性刺激唾液及胃、肠消化液的分泌。

（4）发音功能：通过改变口腔内容积而改变元音的发音，通过调整呼吸气流而改变辅音的发音。

舌的运动受三叉神经的舌下神经分支支配，但舌腭肌受迷走神经支配。舌体部的一般感觉经三叉神经的舌神经分支传人，味觉经面神经的鼓索神经传人（已加人舌神经）。舌根部的一般感觉及味觉经吞咽神经传人．但舌根后下部的则经迷走神经传人。

第五节 口腔的功能

口腔是由多种组织器官所组成，并且有多种功能。

表 5-6-1 口腔的功能

	消化功能（咀嚼功能）	呼吸功能	发音功能	其它
运动性	摄食 咀嚼（咬切、压碎、磨细） 食团形成转送 吹气 呕吐 吸吮 舔尝	呼吸 咳嗽 打喷嚏 打哈欠	发音 语言 歌唱 哭泣等	斗争的武器 吹口哨 搬运物体 吸烟 表达情感 意识表达 容貌的形成
感觉性	触压觉 温度觉 痛觉 味觉 本体觉			
分泌性	唾液的分泌			

口腔作为消化道的始端，咀嚼消化是其主要功能，但还具有许多其他的功能，口腔的功能特征就是在于它是多目的器官，同时具有消化器、呼吸器、发声器、感觉器功能。口腔的功能总结为表5-6-1，并将在以下各章节中详细讲述。

（王惠芸 易新竹 刘子军）

第七章　咀　　嚼

第一节　咀嚼的定义与生理意义

（一）定义

咀嚼（chewing，mastication）是指将食物摄取、粉碎，与唾液混合最终形成食团的一连串生理活动过程。

咀嚼是在中枢神经系统的支配和反馈调节下，依靠牙齿、唇、颊、腭、舌等器官，通过有关口颌肌肉的收缩和下颌运动完成的，是口颌系统各组织器官分工合作，协同作用的结果。

（二）生理意义

1. 咀嚼是消化的第一步。食物进入口腔，经过嚼碎、磨细，与唾液充分混合，食物的消化作用就开始了，同时形成食团，利于吞咽。

2. 咀嚼可促进对食物的消化吸收。食物经咀嚼变成细小颗粒后，与各种消化液接触的面积增大，使消化吸收的一系列反应过程加速。

3. 咀嚼可促进消化液的分泌，咀嚼过程中口腔内的各种感受器受到机械的或化学的刺激，不仅唾液分泌增加，而且胃肠道的多种消化液的分泌也增加。

4. 咀嚼具有清洁作用。咀嚼时通过食物与牙面及口腔内其他组织的机械摩擦，可去除口腔内或附着于牙齿上的食物残渣，保持口腔卫生。

5. 咀嚼具有排除异物的作用。咀嚼时如食物中混有异物，可及时发现并排除，以避免其对消化道的伤害。

6. 咀嚼具有发育促进作用。咀嚼时，对牙齿、颌骨和颅底等结构产生生理性刺激，促进其血液、淋巴液的循环，使整个口腔颌面部获得正常的生长发育。

7. 咀嚼具有精神心理效果。咀嚼时，可产生并满足食欲，感受到进食的愉快与满足，有益于身心健康。

8. 咀嚼具有嗅觉味觉的促进作用。咀嚼时，食物中的某些物质被挥发，某些物质被溶解，可以促进嗅觉，加强味觉。

正是因为咀嚼具有上述生理意义，因此绝不能把咀嚼简单地视为对食物的机械加工，认为将食物预先加工到可以吞咽的程度，就可以无需咀嚼的想法是完全错误的。

第二节　咀嚼运动

（一）咀嚼时有关口颌肌的活动

咀嚼过程中，在闭口相及咬合相活动的肌肉有咬肌、颞肌、翼内肌及上翼外肌，在开口相活动的肌肉有二腹肌、下颌舌骨肌、颏舌骨肌和下翼外肌。咀嚼时口颌各肌肌电图见图 5-7-1。闭口时，翼内肌最先收缩，其次为咬肌和颞肌，接近咬合相时上翼外肌收缩。在咀嚼侧（工作侧）与其对侧（非工作侧），上述各肌的收缩开始时间及收缩持续时间差别不大，但工作侧咬肌和颞肌后束的肌活动量比非工作侧大。开口时首先是下翼外肌收缩，然后是下颌舌骨肌、颏舌骨肌与二腹肌协同收缩，同时，闭口时收缩肌肉的活动被抑制，但并非完全抑制，仍有轻度的收缩活动。这种咀嚼时开口与闭口的有关肌肉的收缩是交替进行的，但二腹肌和下颌舌骨肌在开口时的收缩开始点与闭口时活动的肌肉收缩终止点有重叠现象，尤其与颞肌的重叠多见。在正常咀嚼时，这种交替活动的现象大约以每秒1～1.5次的节律反复进行，而且，闭口时收缩的肌肉的活动量受到被咀嚼食物性状的调节，当咀嚼硬度大、韧性强的食物时，闭口肌的活动量会明显增大，以增强咀嚼压力。

（二）咀嚼时的下颌运动与咬合

有节律的开闭口的轮回是咀嚼时最基本的下颌运动表现，但同时也含有前后、侧向等多种综合性的下颌运动。归纳起来，咀嚼运动可分为切割、压碎、磨细三个阶段，这三个阶段下颌运动与咬合特征为：

1. 切割食物　切割主要是通过下颌的开口前伸运动，经上下牙的前伸咬合而实现。在唇摄取食

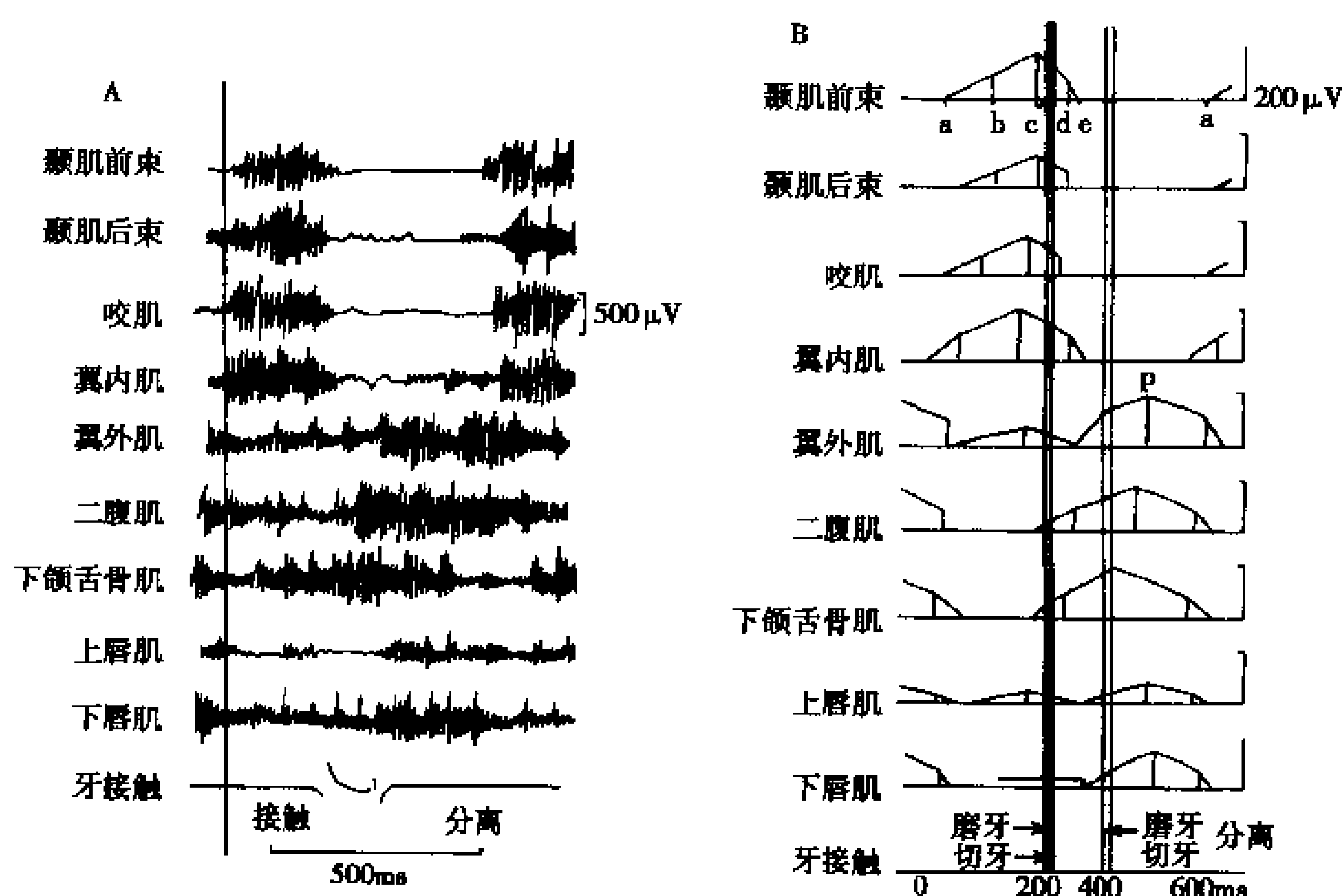


图 5-7-1 咀嚼时的口颌肌肌电图

A：原始肌电图：纵线表示咬肌放电始点 B：平均肌电图 a.放电始点 b.与d.达到最大幅值50％的时间点 c.达到最大幅值的时间点 e.放电终点 p.一次放电

物的同时，下颌向下、向前，开口约15～20mm，再上升至上下切牙相对咬住食物，在完全切割食物后，上下切牙对刃，然后下切牙顺上切牙的舌面向上后滑动回到牙尖交错𬌗。因此，从开口前伸→下颌向上升→上下切牙对刃→牙尖交错𬌗，为切割食物的一个周期（图5-7-2），其中开口前伸、升颌仅是准备运动，对刃与滑动至牙尖交错𬌗才是发挥切割功能的阶段。有学者将这一周期称之为前牙的𬌗运循环，认为该周期在咀嚼时周而复始。实际上，经这一周期被切断的食物进入口腔，须经压碎、嚼细、吞咽后，才又进行第二次切割运动，并非下切牙回到牙尖交错𬌗，接着又开口前伸至对刃，再回到牙尖交错𬌗。在自然咀嚼中，这种循环事实上是不存在的。

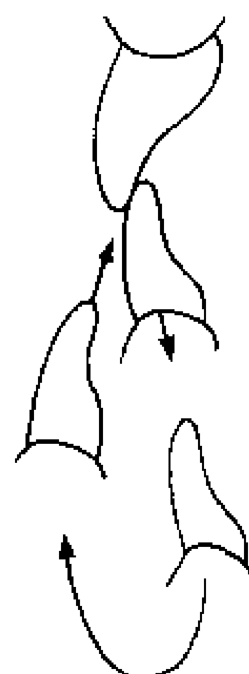


图 5-7-2 前牙的切割运动

2. 压碎与磨细食物 这是两个不能截然分开的阶段，均由后牙进行，一般来说，压碎是指垂直方向将食物捣碎，而磨细则是指伴有下颌侧方运动将食物研磨，两种运动交替综合，反复进行。食物经过或未经过切割进入口腔后，由于唇、颊、舌的运动，被转送到上下牙列的后牙区。下颌先向下向外（向工作侧），再向上运动，至工作侧上下颌后牙同名牙尖相对，其间介以食物，下颌随即从颊侧向内侧运动，下颌后牙颊尖的颊斜面沿上颌后牙颊尖的舌斜面滑动回到牙尖交错𬌗。然后，下颌后牙颊尖的舌斜面，从上后牙的中央窝开始，沿上后牙舌尖的颊斜面滑动少许后分离，下颌再向下向外运动，重复上述运动过程，直至将食物压碎嚼细至食团形成并可以吞咽的程度。因此，从下颌向下外→升颌→工作侧后牙同名牙尖相对→牙尖交错𬌗→上下后牙颊舌尖分离，为压碎与磨细食物的一个周期。在咀嚼过程中，该周期循环轮回，直至吞咽之前，因此称为后牙的𬌗运循环（图5-7-3）。其中，下颌向下外及闭口运动为准备阶段，从工作侧后牙同名牙尖相对至上下后牙颊舌尖分离才是功能发挥

阶段。



图 5-7-3 后牙的殆运动

咀嚼运动与真正磨子的研磨运动是不同的，在咀嚼过程中，由于下颌开闭口运动的轮回，上下牙列的切缘与咬合之间是不断分离的。因此，咀嚼运动绝非仅仅是提颌肌的作用产生力量，使食物经牙齿被切割，压碎和磨细，降颌肌的作用同样重要，没有下颌的下降就没有下颌的上升，提颌肌也无法发挥咀嚼的力量。下颌的下降是下翼外肌及二腹肌，下颌舌骨肌等舌骨上肌群的协同作用，如果这些肌肉出现异常，使张口受到影响，同样可以影响正常咀嚼运动的进行。

（三）咀嚼周期与咀嚼过程

咀嚼运动是有一定程序和重复性的节律性运动，其中的一次循环即为一个咀嚼周期。如上下颌牙的咬合接触至分离，经再闭口至咬合接触即为一个咀嚼周期。从食物入口，经切割、压碎、磨细直至吞咽的一系列运动，称之咀嚼过程。

咀嚼周期可分为开口相、闭口相、咬合相等多个时相（图 5-7-4)。其下颌运动的轨迹可有形态和时间的变化。对同一个体而言，食物的种类和性状对咀嚼周期有明显的影响。一般来说，咀嚼较硬、韧性较大的食物，咀嚼周期的持续时间则较长，且下颌下降及侧方运动的范围也较大。

咀嚼过程可分为静止期、食物入口期、食物定位(转送)期、咀嚼基本期及食团形成和吞咽期等各个时期。同样，对同一个体而言，食物的种类和性状也会对咀嚼过程每一时期持续时间的比例关系及整个持续时间，以及各期的下颌运动特征产生影响。

通过下颌运动描记和肌电图的方法，可以对咀嚼周期和咀嚼过程中的下颌运动轨迹以及相应肌肉的活动进行观察记录，这也是研究与诊断口颌系统功能与功能紊乱的重要方法之一。

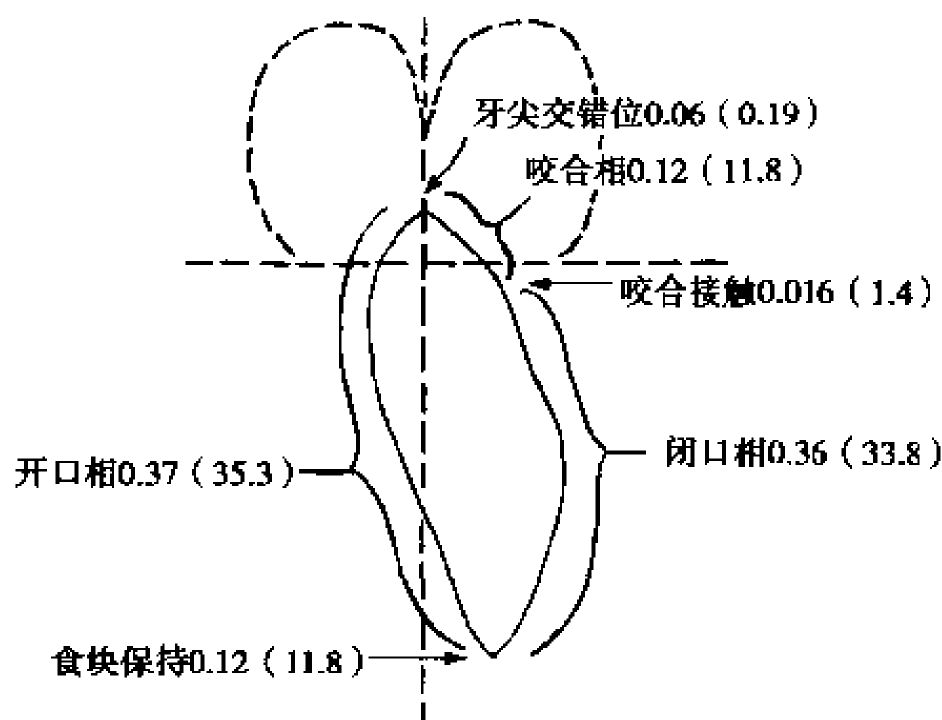


图 5-7-4 咀嚼周期的各相
括弧外数字表示咀嚼周期各相所需时间（秒）
括弧内数字表示各相所需时间的百分比

（四）咀嚼运动的力学分析

利用力学中的杠杆原理，可以进一步了解较为复杂的咀嚼运动。但是，人体各组织器官并非机械部件，不能以机械杠杆的原理来看待，而是应采用生物杠杆的原理，即将力学的原则与生物和生理学的规律相结合。从机械杠杆的角度看，第Ⅰ、Ⅱ类杠杆的功效大于第Ⅲ类。但是，从生物杠杆的角度，则是第Ⅲ类杠杆最合适，称之生物杠杆。因为第Ⅲ类杠杆的力点在中央，重臂较长，使得运动灵活轻便。再者第Ⅲ类杠杆的重点处受力较小，利于保护机体组织的健康。人类与许多动物的骨骼肌与躯体运动的关系都属于第Ⅲ类杠杆。

在咀嚼运动中，颞颌关节较为稳定，被看作是支点，咀嚼肌为力点（升颌肌的合力点），牙齿咀嚼食物处为重点。这就形成了第Ⅲ类杠杆。当前伸咬切食物时，双侧颞颌关节为支点，升肌合力处为力点，前牙咬切食物处为重点，呈第Ⅲ类杠杆。当侧方咬合压碎磨细食物时，工作侧颞颌关节为支点，工作侧升颌肌为力点，后牙食物碾磨处为重点，同样形成第Ⅲ类杠杆，这就使得牙齿部位受力较小，而且前牙较后牙受力更小（重臂最长），可避免牙体牙周组织的创伤，同时颞颌关节的受力适中，提颌肌可有效地发挥力量。如前伸咬合时后牙有接触，侧方咬合时非工作侧有接触，这些接触成为支点，形成第Ⅰ、Ⅱ类杠杆，对牙体、牙周组织、颞颌关节、口颌肌等均可造成创伤，以致产生口颌系统的功能紊乱。

第三节 咀嚼的生物力

(一) 咀嚼力

1. 定义 咀嚼力是指咀嚼肌所能发挥的最大力，又称之为咀嚼肌力，其大小与咀嚼肌的横断面积成正比。

2. 计算方法 一般以咀嚼肌的横断面积来间接计算，根据 Weber 测定法，正常肌肉横断面积平均每平方厘米所能发挥的力约为 10kg。成人颞肌的横断面积为 $8cm^2$，咬肌为 $7.5cm^2$，翼内肌为 $4cm^2$，一侧合计共 $19.5cm^2$。将一些非垂直纤维去除，垂直纤维共约 $18cm^2$，故一侧三肌的合力为 180kg。但这些仅是理论上的数据，表明单就三肌收缩而无其它因素影响而言。理论上可以达到这一力量值。

(二) 𬌗力

1. 定义 上下牙咬合时，牙体牙周所承受之力，称为𬌗力，又称咀嚼压力。表明是咀嚼中咀嚼肌实际发出之力，要比咀嚼力小得多，其差值为咀嚼肌的功能潜力。𬌗力的大小与牙周组织的耐受阈密切相关，最大𬌗力就是指牙周组织的最大耐受力。实验证明，经传导麻醉消除牙周组织的感觉后，𬌗力可成倍增加，即牙周组织的耐受阈增大。相反，如牙周组织有病变，则𬌗力可明显减少，这表明𬌗力的大小是由牙周组织的耐受阈反馈调节咀嚼肌收缩力量的大小所决定的。牙的最大𬌗力一般为 50～70kg，明显小于咀嚼力值。经过锻炼，𬌗力也可大大增加，如杂技演员。

2. 𬌗力的测定 𬌗力可用𬌗力计测得。𬌗力计的种类有许多，目前较常用的为应变电阻式或压电陶瓷式。均是将咬头（传感器）置于牙齿的𬌗面或切缘，嘱受试者咬合，压力信号通过放大器放大，由示波器、描图仪等输出力值。一般所测的均为最大𬌗力，即嘱受试者用力咬传感器，直至感到不适为止。作者用应变电阻型 HL-1 型𬌗力计对 200 名青年学生（男女各半）的最大𬌗力进行了测量，结果见表 5-7-1、2。

表 5-7-1 100 名（18～25 岁）正常男性𬌗力值统计表 单位：kg

牙位	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
上 X	38.3	43.7	33.5	26.5	18.0	11.9	11.4	11.8	12.6	18.2	27.6	33.9	44.0	38.7
颌 SD	18.8	15.0	11.8	11.3	7.8	5.0	4.4	4.6	5.2	7.5	10.6	11.1	15.2	18.6
下 X	42.5	42.8	33.9	25.1	17.3	13.5	13.1	12.5	13.8	18.6	26.2	35.8	48.1	46.6
颌 SD	17.5	15.5	12.1	10.0	7.7	4.9	4.6	4.6	5.1	6.7	9.9	12.0	14.8	18.6

表 5-7-2 100 名（16～24 岁）正常女性𬌗力值统计表 单位：kg

牙位	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
上 X	31.2	34.6	28.2	22.6	15.5	10.0	9.8	9.9	10.2	15.0	22.2	29.4	35.3	32.9
颌 SD	16.7	15.0	11.8	9.9	7.8	4.7	4.2	3.8	4.8	7.9	11.2	13.1	15.1	17.5
下 X	38.4	32.9	25.4	19.2	13.9	10.7	10.6	9.9	10.5	14.7	19.5	28.8	37.1	36.0
颌 SD	15.7	13.1	11.2	8.6	6.8	4.2	4.3	4.3	4.2	7.0	8.1	12.1	16.2	17.5

近年来，一些微型的𬌗力传感器已经问世，它可以埋在牙体内，从而可以测得自然咀嚼及其他下颌功能运动中的𬌗力，这是一种最接近生理的测定方式。

3. 影响𬌗力的因素 𬌗力是一种生物力，其大小与年龄、性别、牙齿的种类、位置、牙齿𬌗面形态、牙轴方向，颌间距离、牙周组织、咀嚼肌、颌位、咬合状态以及咀嚼食物的性状与习惯等均有关。从幼年到成年，𬌗力逐渐增大，15～20 岁为𬌗力最大时期（除第三磨牙外），以后随年龄增加而𬌗力呈相应降低趋势。男性的𬌗力大于女性；后牙的𬌗力大于前牙，第一磨牙的𬌗力最大（图 5-7-5）。牙齿承受轴向𬌗力较侧向𬌗力大。颌间距离加大，则𬌗力亦增大，牙体牙周的病变会使𬌗力减小，在牙尖交错位所测𬌗力较其他颌位所测𬌗力大。显然，颞颌关节、咀嚼肌有病变，也可使𬌗力减小。长期咀嚼粗、硬、韧的食物，则𬌗力较大，如爱斯基摩人的最大𬌗力可达 150kg。习惯咀嚼侧的𬌗力可大于非习惯咀嚼侧。

(三) 咀嚼用力与牙周潜力

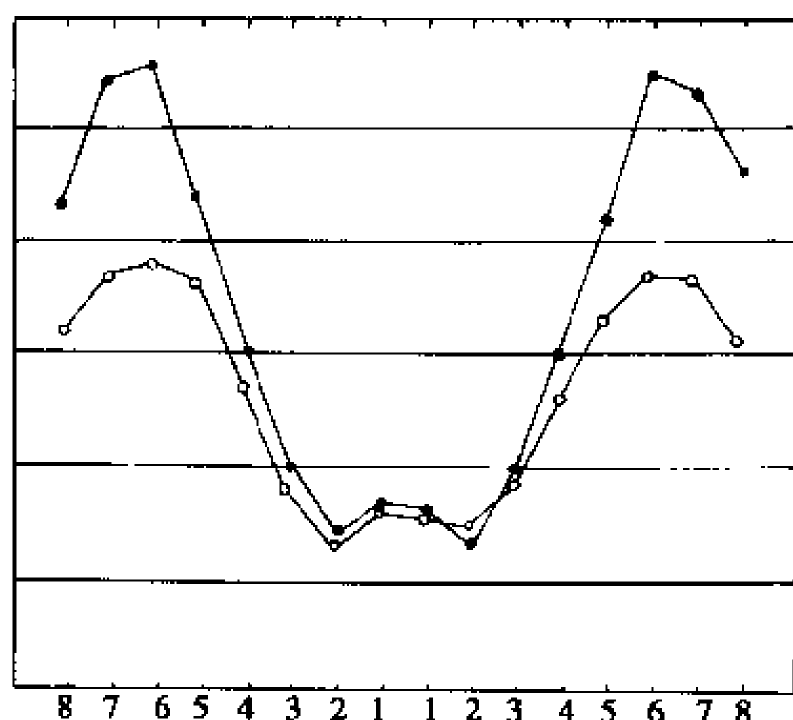


图 5-7-5 正常牙列成人的 力分布
• 男性 33 岁 ◦女性 21 岁

在日常生活中，咀嚼食物所需要的 力称为咀嚼用力。咀嚼用力不大，一般在 3～30kg 内，其与最大 力的差值为牙周潜力。由此可见，牙周潜力是比较大的。当牙周出现病变时，最大 力可以急剧减小，使牙周潜力丧失，此时则可影响咀嚼功能。

第四节 咀嚼效率

（一）定义

口腔实际嚼细食物的能力称为咀嚼效率，表明咀嚼运动的实际效果。效率的高低代表口腔咀嚼功能的状态。

（二）测定方法

在实际测定中，是用一定量的某种食物，咀嚼一定的时间或一定的次数，然后将嚼过的食物吐出，清洗，经过一定密度的筛网过筛后凉干，从其过筛后剩余量的多少来计算咀嚼效率的高低，一般用百分率表示。例如用花生米 4g，嚼 20 秒后吐出，经孔径 2mm 的筛网过筛，将未过筛之残量烤干，称其重量为 0.5g，则咀嚼效率的计算为：

$$\frac{总量-余量}{总量}\times 100\% = \frac{4-0.5}{4}\times 100\% = 87.5\%$$

其他测定咀嚼效率的方法还有测定咀嚼后食物的化学变化程度以及测定牙齿的数量或咀嚼面积等。但最常使用的还是上述测定食物被嚼细程度的方法。除了称重量计算外，还可采用分光光度计的方法进行计算。

（三）影响咀嚼效率的因素

1. 牙与牙周状态 上下颌牙的功能接触面积越大，咀嚼效率越高。只有与对 牙有咬合接触的牙才有咀嚼功能，同时，牙周组织的疾患可使其耐受力降低而导致咀嚼效率降低。

2. 舌的感觉与运动 舌在咀嚼中发挥重要功能，如舌有创伤，既使牙列完好，也将大大影响咀嚼效率。

3. 唾液的分泌 食物与唾液混合后，容易嚼细，而且嚼细的程度也较好。如果缺水，唾液减少，咀嚼时食物在口腔内运转困难，难以嚼细，咀嚼效率将大大降低。

4. 颞颌关节与口颌肌 如有颞颌关节的疾患或口颌肌的功能紊乱，可影响下颌的正常运动及肌肉收缩力，进而导致咀嚼效率的降低。

5. 全身性疾病或口腔内软组织炎症，创伤等，均可影响咀嚼功能的发挥。

6. 其他影响咀嚼效率的因素还有过度疲劳，精神紧张，不良咀嚼习惯等。

第五节 咀嚼的神经结构与机制

咀嚼运动是由多器官参与（下颌、舌、舌骨、颊运动等）的复杂综合性运动。咀嚼运动的开始执行、调节以及咀嚼节律的形成，都是受到脑内神经环路的控制，并对咀嚼过程中来自口腔内外的感觉传入信息进行识别与整合，最终达到完成咀嚼功能的目的。

（一）大脑皮质

1. 大脑皮质运动代表区 身体不同部位在大脑皮质有一定的运动代表区，运动区的大小与运动的精细复杂程度有关。这一运动代表区由内向外，恰似一个侧置的人体，但头面部是正立的（图 5-7-6）。

2. 大脑皮质咀嚼区 与咀嚼运动相关的皮质代表区在大脑皮质额叶外侧，对该部位进行连续的电刺激，可以诱发自然咀嚼运动类似的节律性下颌、舌、舌骨运动，并可伴有唾液的分泌。因此，该皮质部位被称之为大脑皮质咀嚼区。在人类大约相当于大脑皮质分区的 6bβ 部位。一些动物实验证明，一方面，大脑皮质咀嚼区电刺激诱发的节律性咀嚼运动与口腔颌域的感觉传入没有直接的关系，

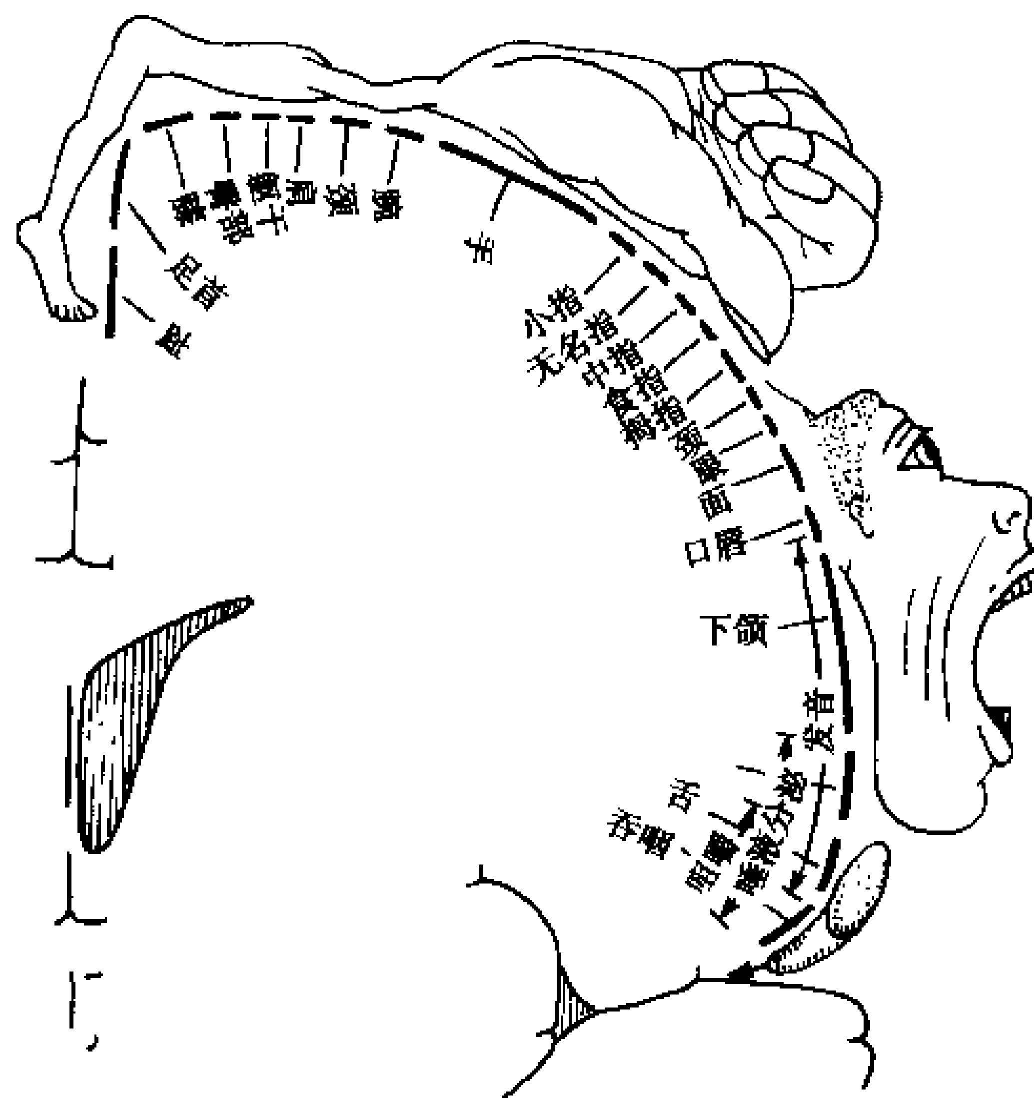


图 5-7-6 大脑皮质运动代表区

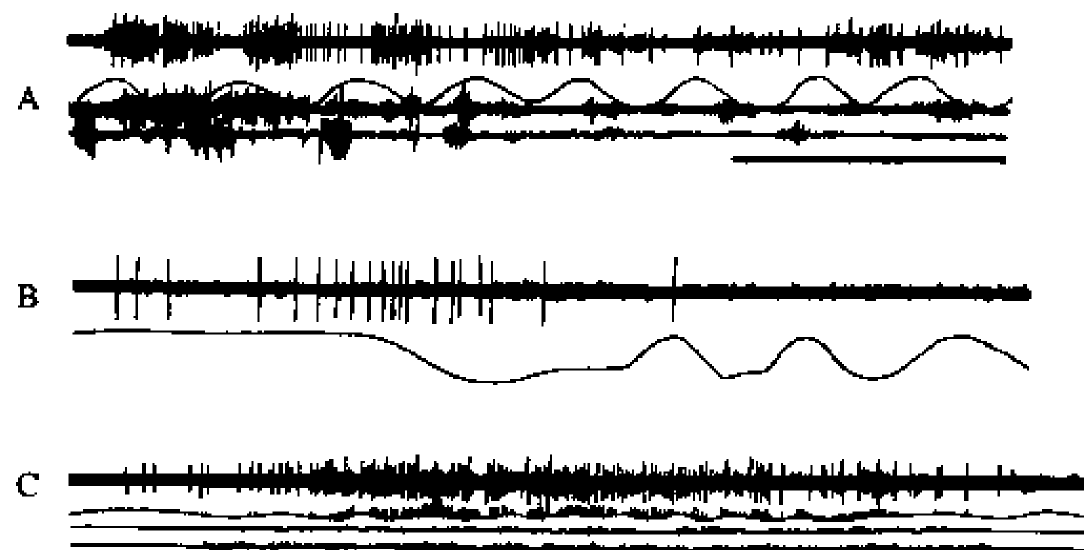


图 5-7-7 大脑皮质咀嚼区三种神经元的冲动发放形式
A. 与咀嚼运动中开闭口相一致的冲动发放形式 B. 咀嚼运动开始前即发放冲动的形式 C. 与开闭口相无关的连续冲动发放形式 曲线表示下颌运动轨迹，曲线向下为开口，向上为闭口

也就是说，即使无口腔内外的反馈性感觉传入存在，刺激该区仍可诱发节律性咀嚼运动。另一方面，如人为破坏双侧该区，则造成咀嚼困难或不能咀嚼。因此，大脑皮质咀嚼区在咀嚼运动中发挥重要作用。在该区，分别发现三种神经元的冲动发放形式，一种是与咀嚼运动中开闭口相一致的冲动发放形式，另一种是与开闭口相无关的连续冲动发放形式，第三种是咀嚼运动开始前即发放冲动的形式（图 5-7-7)。其中连续发放冲动的神经元可以驱动位于脑干的咀嚼节律发生器，而咀嚼运动前即发放冲动的神经元则与咀嚼运动的开始有关。

3. 大脑皮质运动区口颌代表区　与咀嚼有关的大脑皮质并不是仅在其咀嚼区，整个口颌面代表区的大脑皮质对咀嚼运动也具有调节作用，实验证实，该区主要是与咀嚼运动中下颌侧方运动范围和殆力的调节有关。

有实验证实，除大脑皮质外，大脑边缘系统和大脑基底核在咀嚼运动的控制与调节中也发挥重要作用。

（二）末梢感觉传入对咀嚼运动的调节

食物入口的感觉刺激，可以激活位于脑干的咀嚼节律发生器，产生节律性的咀嚼运动。在咀嚼过

程中，食物的性状、数量，在口腔内的位置等信息通过末梢感觉传入，对咀嚼运动具有反馈性调节作用。如咀嚼较软食物时，咀嚼运动较慢，而咀嚼较硬食物时，咀嚼运动则加快。当咀嚼中出现异物而致疼痛时，咀嚼运动可一时中断，这些都说明末梢感觉传入对咀嚼运动的调节。曾有人用麻醉的方法阻断这些末梢感觉的传入，发现咀嚼运动中上下牙的接触方式发生改变，但基本的咀嚼节律无明显改变。

（三）咀嚼节律的形成

开口与闭口呈一定节律的交替反复进行，是咀嚼中基本的运动。这一节律的咀嚼运动可以通过中枢性的刺激（如大脑皮质咀嚼区刺激）或外周性的刺激（如食物入口的刺激）所诱发。长期以来，对咀嚼节律的形成部位及相应神经结构，进行了众多的研究。有人认为这一节律是由末梢感觉所控制的，即交互抑制学说；有人认为这一节律是中枢，即脑干中存在的咀嚼节律发生器所决定的，即脑干咀嚼节律发生器学说。

交互抑制学说认为，咀嚼运动中节律性的开闭口，是由于升、降颌肌的交互性抑制，即牵张反射所决定的。但是，最近的大量研究证实，在完全阻断肌梭的感觉传入以及口腔对食物触压觉的感觉传入情况下，连续刺激大脑皮质咀嚼区，同样可以形成节律性的咀嚼运动。而且，去除大脑皮质咀嚼区，或在中脑水平以上离断脑部，对其断端的刺激仍可诱发节律性咀嚼运动。因此，目前对咀嚼节律的形成机制的看法比较趋于一致，即认为在脑干部位存在一被称之为咀嚼节律发生器的神经元集团，咀嚼运动中节律性的开闭口，是通过该发生器对开口运动及闭口运动神经元进行节律性交互兴奋而实现的。末梢的感觉传入并不是咀嚼节律形成必不可少的要素（图 5-7-8）。

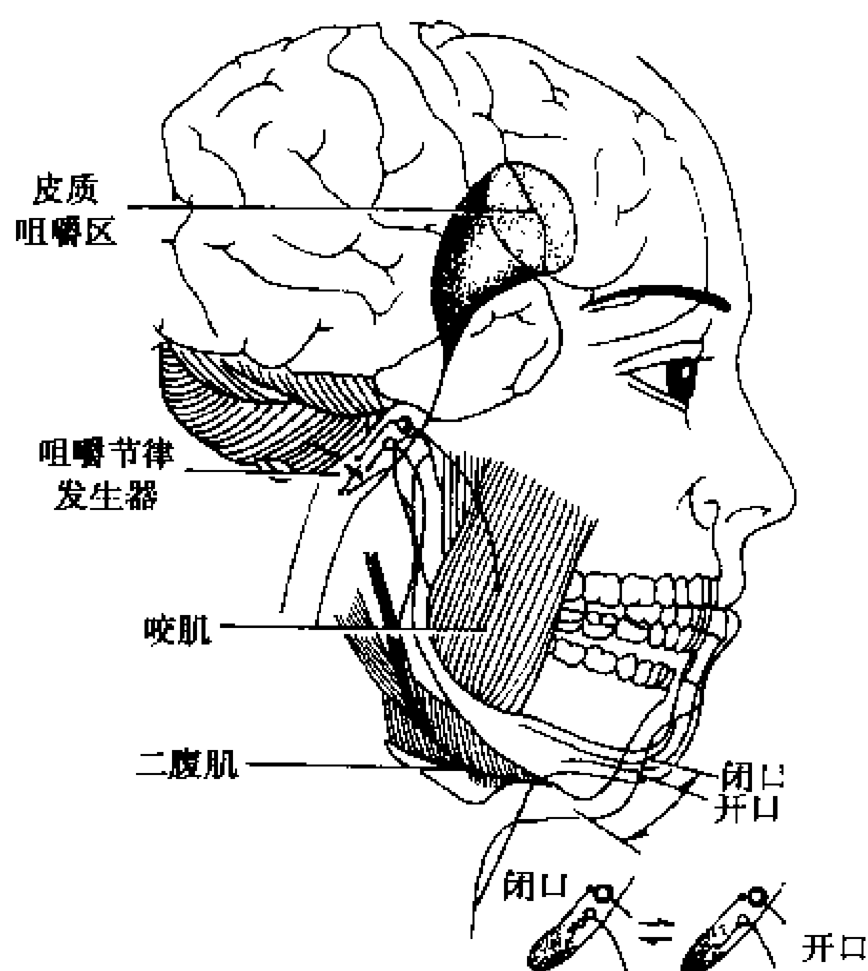


图 5-7-8 咀嚼节律形成示意图

（王惠芸 易新竹 刘子军）

第八章 吸吮、吞咽、呕吐

第一节 吸 吮

吸吮（sucking）是口腔内形成低于大气压的负压条件，从而使流质进入口腔的一种活动。

婴儿吸乳是最常见的吸吮动作。此时下颌首先下降，通过口轮匝肌的收缩，使口唇紧贴乳房，舌向前方伸展，置于乳头下方，使口腔内形成 -2～-4 mmHg 的负压。然后，在升颌的同时，舌尖部顶住乳头下方，舌整体后缩，在口腔内进一步形成负压，可达 -30～-60 mmHg，较强吸吮动作可达 -250 mmHg 进而吸出乳汁。

吸吮为降颌与升颌两个时相轮回交替的节律性运动，两个时相均可有乳汁流出。但降颌时相所形成的负压明显小于升颌时相，进而可使乳头局部的乳汁及时得到乳房的补充，吸吮得以持续进行。

吸吮为一反射性运动。吸吮反射的节律大约每分钟 40～90 次。吸吮中枢位于脑干部，与呼吸中枢、吞咽中枢在部位与功能上有密切的联系，使吸吮过程中不断出现吞咽活动。吸吮节律与呼吸的比例大约为 2:1，吸吮节律如有改变，则呼吸节律也会改变，以保持两者之间的这一协调关系。

唇裂、腭裂的患儿，口腔内不能形成负压，可因吸吮困难而引起营养障碍，也可因不能正常吞咽而使食物误入气管，导致出现窒息的危险。

第二节 吞 咽

（一）吞咽过程

食物由口腔经咽部、食管进入胃的过程称为吞咽（swallowing deglutition）。

根据食物所经过的解剖部位，一般可将吞咽过程分为三期，即口腔期、咽腔期和食管期。

吞咽的口腔期又称随意期，此期开始于食团形成。该食团沿口腔的中线，被置于舌前部与硬腭之间，使其位置、形状得到部分调整。在升降颌肌群的协同作用下，下颌上升并相对固定。随后，上下唇紧闭，在舌、舌骨诸肌的作用下，通过舌的运动，将食团向咽部移送。

吞咽活动的咽腔期为不随意期。由于食团入咽刺激了软腭和咽部周围的感觉器，产生吞咽反射。吞咽反射由下列运动顺序组成：

（1）腭舌肌、茎突舌骨肌收缩，使舌后部上抬，将口腔与咽腔隔开，使食团不能反流。

（2）腭、咽部诸肌收缩，使软腭与悬雍垂上升，咽后壁向前突出，封闭鼻咽腔与口咽腔的通路。

（3）咽鼓管咽肌收缩，使咽鼓管封闭。

（4）甲状舌骨肌、颏舌骨肌收缩，使喉头向上前方运动。茎突舌骨肌和舌骨舌肌的收缩使会厌向下，覆盖住喉口，封闭咽与气管的通道。声带内收，声门闭锁。

（5）由于咽下缩肌等的持续收缩，使咽腔及食管相当于括约肌的部位舒张，在其附近产生约 -30mmHg的负压。

（6）舌的运动产生约 10mmHg 的压力，使食团越过会厌，进入咽腔。咽腔进一步整体收缩，产生约 100mmHg 的吞咽压。这一吞咽压与前述咽、食管括约肌部产生的负压共同作用，将食团由咽腔送入食管。咽腔期是一系列急速的反射运动，持续时间很短，一般为 250～500 ms。

吞咽活动的食管期亦为不随意期，当食团进入食管，咽腔括约肌即闭锁，再次产生负压。同时，食管肌肉蠕动，形成收缩-舒张的蠕动波，该波产生的内压约为 30～120mmHg，以每秒 2～4cm 的速度向下推动，将食团送入胃。

吞咽的持续时间与食物的性状、人体的位置有关。液体食物的吞咽过程快，糊状食物次之，固体食物则较慢。一般全过程不超过 15 秒。

（二）吞咽机制

人在一天中（包括睡眠），大约要产生 600 次吞咽活动。在进食过程中，口腔、咽部的感受器受到饮食的刺激，冲动向中枢传入，产生反射性吞咽。吞咽感觉器大多分布于舌腭弓、咽腭弓、舌根

部以及咽后壁粘膜。刺激这些部位，可诱发反射性吞咽活动。

吞咽的基本中枢位于延髓与脑桥交界处，在两侧下橄榄附近的网状体内，吞咽中枢与大脑有广泛的联系，以实现对吞咽中枢活动的调节。吞咽反射的传入神经包括三叉神经、舌咽神经、迷走神经分布于软腭、咽后壁、会厌、食管等处的感觉神经纤维。传出神经包括除第Ⅵ和第Ⅷ脑神经外，从第Ⅴ到Ⅺ对的所有脑神经。这些传出神经的运动神经纤维支配相应的肌肉，包括食管壁上的肌肉，使这些肌肉按一定顺序活动，协同共济，以完成反射性吞咽活动（图 5-8-1）

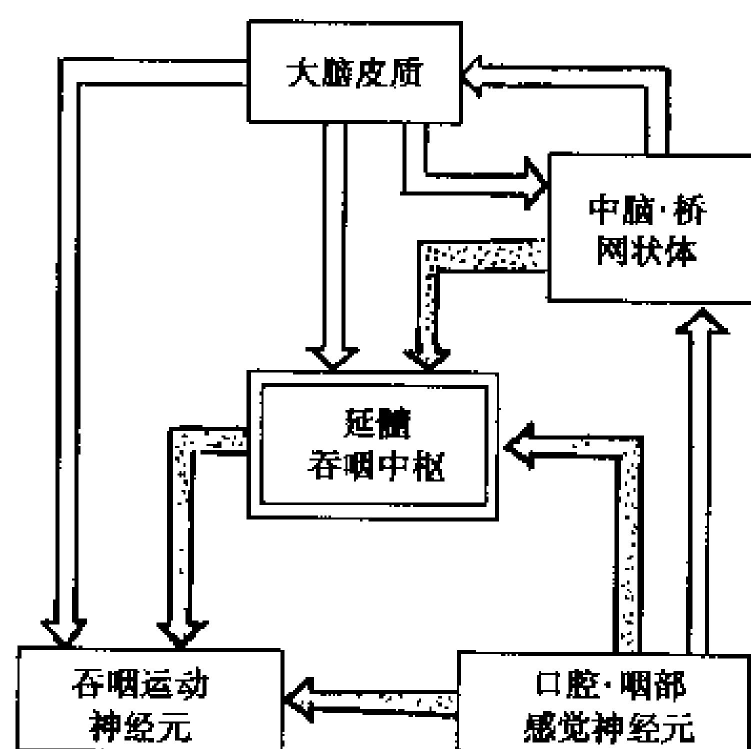


图 5-8-1 吞咽的神经调节

空箭头表示促进作用 实箭头表示促进与抑制混合作用

（三）吞咽与生长发育的关系

吞咽过程是口颌系统各部肌肉均参与的共济活动。正常的吞咽可促使儿童𬌗、颌、面的正常发育，其关系为：

（1）吞咽运动时，舌体从内侧向牙列及颌骨施加向前和侧向的压力，使其向前及向侧方生长。同时，唇、颊肌从外侧向牙列施加压力以保持牙列内外的肌动力平衡，使牙列不致于过度向外扩展。

（2）在吞咽过程中，升颌肌群将下颌固定于牙尖交错位，降颌肌群收缩则牵引舌骨向上，由此产生的牵引力对下颌的生长发育是一生理性的刺激。

如在吞咽过程中各肌失去协调平衡作用，则可产生异常力量，造成𬌗、颌面的发育畸形。在婴儿时期舌体较大，充满口腔，紧贴着硬腭及上、下唇。吞咽时，舌位于上、下牙槽突之间与唇保持接触，这是婴儿时期的生理现象。随着上、下颌骨的生长发育、牙齿的萌出及口腔容积的增大，使舌离开唇面位于前牙的后方，休息时舌不再接触唇与硬腭。吞咽时，舌也不向前紧贴于硬腭及上颌牙的腭侧，舌前部也不会位于上下牙列之间。如儿童时期仍保持婴儿时期的吞咽方式，则可导致错𬌗，如前牙开𬌗等。

吞咽与机体其他消化及呼吸器官的功能有密切联系。如吞咽的瞬间，呼吸运动停止，出现快而微弱的吸气。在婴儿吸乳时，吞咽活动的发生与吸吮的节律相对应。在节律性的咀嚼运动中，如出现吞咽，则咀嚼运动暂时停止。吞咽一旦发生，即使无食团进入食管，亦可见胃及小肠的蠕动加速，心跳次数减少，这说明在脑干的各中枢之间有着密切的功能上的联系。

第三节 呕 吐

（一）呕吐的过程

呕吐（vomiting）是胃及肠的内容物经食管、口腔强制性排出的反射运动。

呕吐前，首先呼吸加速、加深，但吸气肌与呼气肌的交替活动关系仍然保持。呕吐动作一旦开始，则所有呼吸肌以及胸廓腹壁的肌肉剧烈收缩，均匀的呼吸交替节律消失（图 5-8-2）。肌肉的收缩使胸腔、腹腔的内压急剧增高，并传向各内脏器官，同时十二指肠强烈收缩，其内压高于胃内压，造成肠内容物向胃中反流。流入胃的及胃中原有的



图 5-8-2 呕吐时呼吸肌活动的变化

呼吸运动紊乱，吸气肌（膈肌）与呼气肌（腹直肌）呈同步性收缩。时标每格 1/12 秒

内容物在巨大腹压的作用下，经舒张的贲门括约肌进入食管。这种由胃向食管的反流可进行数次，使食管聚集胃内容物而松弛扩张。其间食管环形括约肌可开放，同时伴舌骨、喉抬高，声门关闭，软腭抬高关闭鼻咽腔。在强烈收缩的肌肉作用下，食管内聚集的反流内容物的一部分经口腔被排出。剩余的内容物可由于腹压的下降和食管的蠕动而反回胃内。呕吐动作可重复进行，直至内容物被排尽为止。

呕吐前或呕吐时，常可伴有恶心，呼吸急迫，唾液分泌亢进，血压上升，身体前曲，四肢亦屈曲，反复的吞咽动作等。由于毛细血管的收缩，可出现脸色苍白、冷汗等现象。

（二）呕吐机制

呕吐是一种复杂的反射动作，其原因可以是：

1. 消化道或其它腹腔脏器的刺激。如食入腐败或有毒的饮食物对消化道的刺激，炎症、溃疡等对内脏感觉神经末梢的刺激。

2. 迷路的刺激。对平衡器官的刺激，尤其是对内耳半规管的刺激，如急剧的加速度变化，精神紧张，一些先天性因素等均可成为诱因。晕车晕船的呕吐即为迷路的刺激而产生。

3. 一些化学物质中对中枢的刺激，如吗啡等的刺激。妊娠呕吐也被认为是某种有毒化学物质对中枢的刺激。

4. 高位脑中枢的刺激。即精神性的刺激，如长时间暴露于强光、强声或不良气味的环境中，极度的情绪亢奋等。

5. 其他原因还有脑中风、外伤所致的颅内高压、高热、高山病、换气不畅、过度饮酒等。

上述各种原因，均是通过对外周的感觉器，如对舌根、咽部、软腭、胃、大小肠及平衡器官感觉器的刺激，或直接对中枢的刺激使呕吐中枢受到足够的兴奋，进而诱发呕吐的动作。

呕吐中枢是由延髓孤束核的一部分及其周围的网状细胞所构成，孤束核及其周边的小范围区域，仅对由血运而来的化学物质敏感，而来自内脏或半规管的传入冲动并不能使该区域兴奋，因此，称该区域为化学感受性呕吐诱发区。同时，在延髓深部网状体的较大范围内，存在一呕吐整合中枢。化学感觉性呕吐诱发区的兴奋必须经该中枢的整合，才能产生呕吐动作。单纯化学感觉呕吐诱发区的兴奋，不能产生呕吐动作，而反射性的刺激可直接作用于呕吐整合中枢而产生呕吐动作。

（三）呕吐的生理病理意义

呕吐可将上部消化道的有害物质排出，可以提示身体内部的异常，如脑部肿瘤所致的颅内压增高，内脏器官的肿瘤等，因此，是一种具有保护作用的防御性反射。但呕吐对人体内有其不利的一而，长期剧烈的呕吐会使大量消化液流失，使人体得不到营养补充，造成体内水、电解质及酸碱平衡的紊乱。

（王惠芸　易新竹　刘子军）

第九章 言语、表情

第一节 言 语

言语是指产生一连串有意义的语音的过程或结果。言语是在集体劳动过程中只为相互交流思想的工具而产生的，是人类进化的重要标志，也是人类特有的功能。因此，正常言语功能的保持与恢复是口腔医学的重要任务之一。

（一）发音器官

发音是由于胸壁和肺的收缩，迫使肺内空气呼出通过声门，声带在气流的冲击下摩擦振动的结果。在发音过程中，声带是作为发音体而振动，肺的呼气是其能量来源，音的强弱长短，由呼气的量和持续时间决定。由于音波经喉腔、鼻腔、口腔等产生共鸣，这些共鸣结构的变化产生不同的音色。

1. 喉软骨 喉是发音的重要器官，左右肺的气流会合于气管，均要经喉排出。喉与气管同为软骨结构，但形态远较气管复杂。构成喉的软骨有四块，与气管相接的环状软骨，其后上方位于两侧的两块杓状软骨和最上方的也是最大的一块甲状软骨。杓状软骨的基部与环状软骨后部的上面相连接，构成环杓关节，有伸向喉腔起固定声带作用的声带突和伸向外方的肌突。甲状软骨的左右下部亦与环状软骨的后部侧面相连接，构成环甲关节（图5-9-1）。

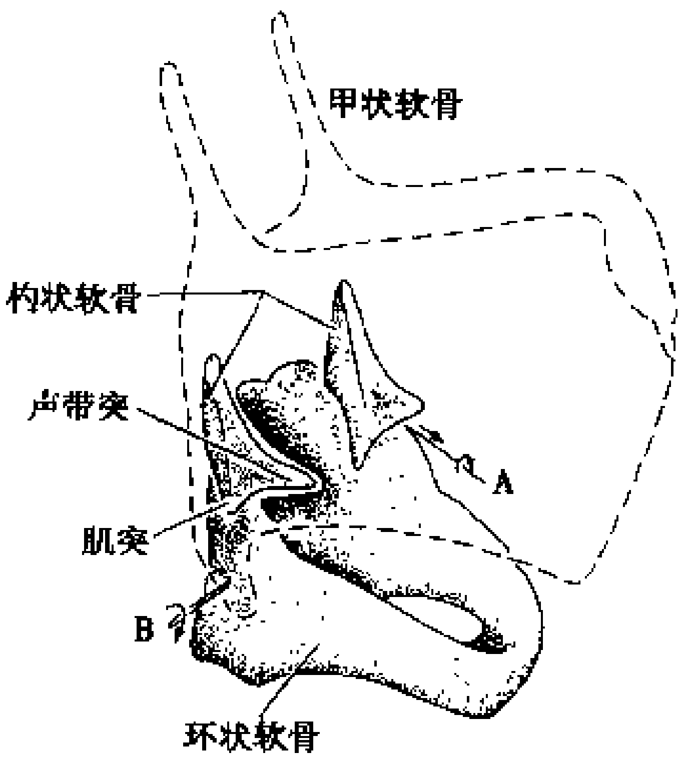


图 5-9-1 喉软骨
A. 环杓关节的转动轴 B. 环甲关节的转动轴

2. 喉肌（图 5-9-2） 喉肌为肌腹细小的横纹肌，可分为喉外肌和喉内肌两组。

（1）喉外肌：喉外肌是运动喉的肌肉，分为提喉肌与降喉肌。提喉肌包括甲状舌骨肌、茎突舌骨

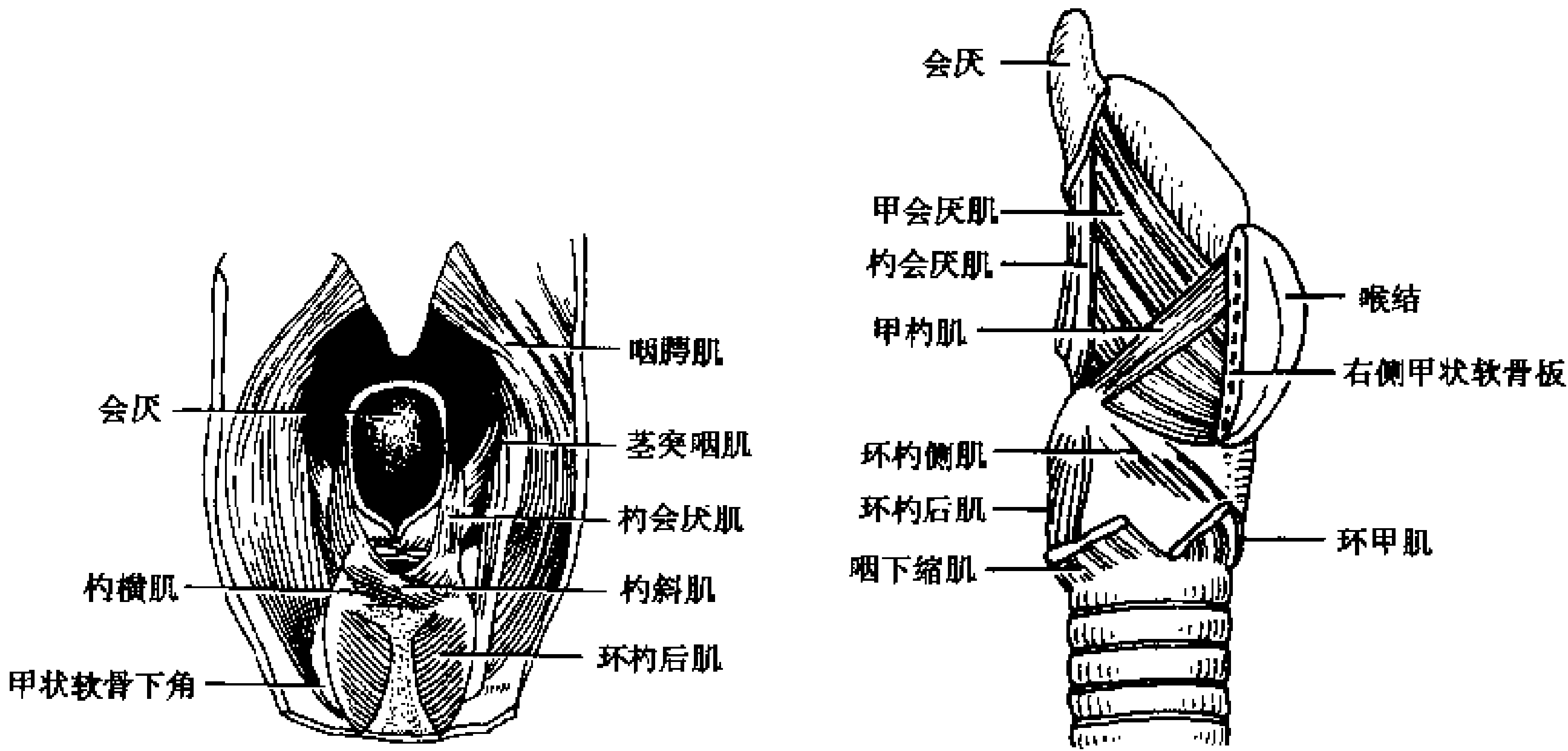


图 5-9-2 喉肌

肌、下颌舌骨肌和咽腭肌，降喉肌包括肩胛舌骨肌、胸骨舌骨肌和胸骨甲状肌。

（2）喉内肌：喉内肌是调节喉口、声门大小及声带紧张度及位置的肌肉，根据喉内肌的主要作用，将其分为三类（表 5-9-1）。

表 5-9-1 喉内肌的作用

作用		肌肉
控制声门	开大	环杓后肌
	缩小	环杓侧肌、甲杓肌
控制声带	紧张	环甲肌、环杓后肌、杓横肌、杓斜肌
	松弛	甲杓外肌、甲杓内肌
控制喉口	扩大	甲会厌肌
	缩小	杓横肌、杓斜肌、杓会厌肌

（3）喉肌的神经支配：喉外肌主要由舌下神经和舌下神经袢支配，咽腭肌由副神经延脑根经迷走神经咽支支配。

喉内肌均由迷走神经的喉上神经及喉返神经支配（图 5-9-3）。

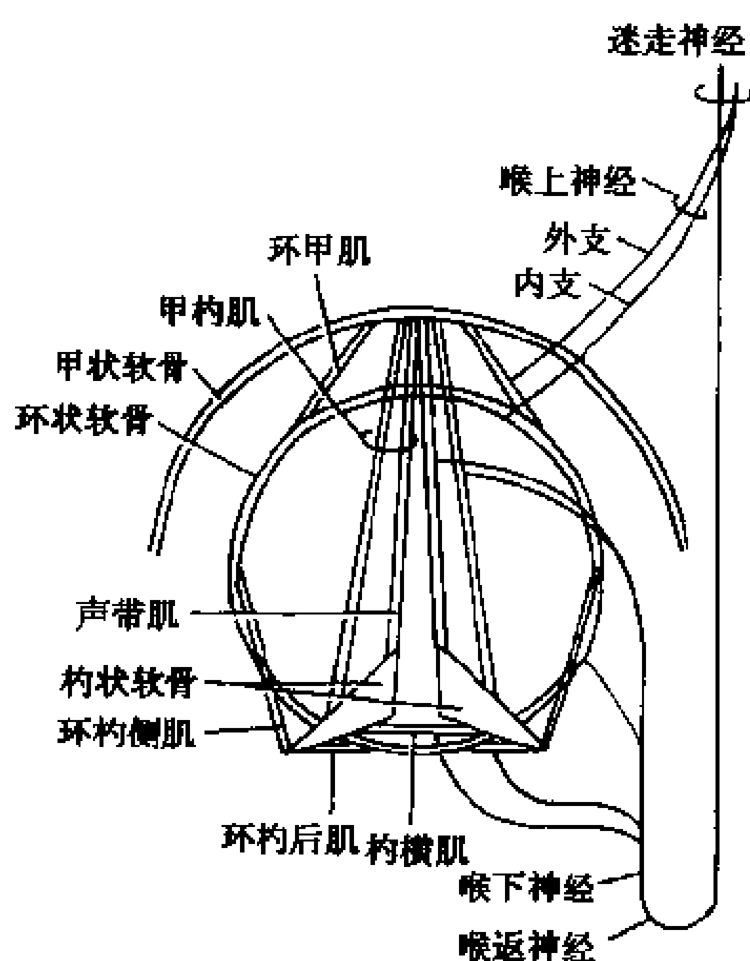


图 5-9-3 喉内肌的神经支配

3. 声带　声带是由喉粘膜覆盖声韧带和声带肌而成的两条弹性韧带，两侧声带之间的裂隙叫声门或声门裂，声门是喉腔中最狭窄的部分。声带前端附着于甲状软骨内面，后而附着于杓状软骨声带突。甲状软骨借环甲关节沿水平轴旋转，可改变声带的长度和紧张度，杓状软骨借环杓关节沿垂直轴旋转，可改变声门的宽窄度，以调节声音的高低（图 5-9-4）。

4. 假声带　假声带为居声带上方，并与声带平行的皱襞，含有很多粘液腺，分泌粘液以湿润声带。

（二）发音的调节

1. 音的强弱　由呼出气流的大小所决定。强音时压力可达 1000mmHg，而耳语时则仅为 30mmHg，一般为 140～200mmHg。在呼气压相同的情况下，音的强弱还与共鸣腔的共鸣作用有关。

2. 音的高低　即音调，与声带的紧张度和形态、声带颤动部分的长短及声门的大小有关。儿童与成人音调的差别在于儿童的声带较成人短，男性与女性声调的差别也主要在于男性的声带长于女性，而且男性与女性声带的紧张度也有差别。在生长发育中，于青春期声带突然加长，男性较明显，故音调低，称之变音。

3. 音的个体差别　每个人的声音各有其特点，很容易识别。这种音的个体差别与声带关系不大，而与共鸣腔的关系较大，各人的共鸣腔各有不同的形状与特性，进而产生一定类型的共鸣作用。通过意识控制或由于病理现象，可使共鸣腔的形态与特性发生变化，进而其声音的特性亦改变。

（三）言语的构成

言语由两个成分组成，即元音和辅音。

元音系声带发出之音，即气流出声门后，不遭间断，不受阻挡，仅随口腔、咽腔形状和大小的变化而有所改变，如汉语拼音中的 a、o、e、i、u 等。发不同的元音时，口腔形成不同的形态，舌及软腭也处于不同的位置。

辅音是气流出声门后，在咽腔或口腔的某些部分，受到阻挡而发出的爆破声或摩擦声。或气流通过鼻腔发出，其音短促而间断，如汉语拼音中的 b、p、m、v 等。根据气流在口腔内受阻部位的不同，可将辅音分为双唇音、唇齿音、舌前音、舌后音。

（四）言语的神经控制

言语是高级神经中枢第二信号系统的活动，其中枢位于大脑皮质，多在左侧大脑半球额下回的后部，此外，在脑皮质还有听觉性言语中枢和视觉性言语中枢（图 5-9-5）。

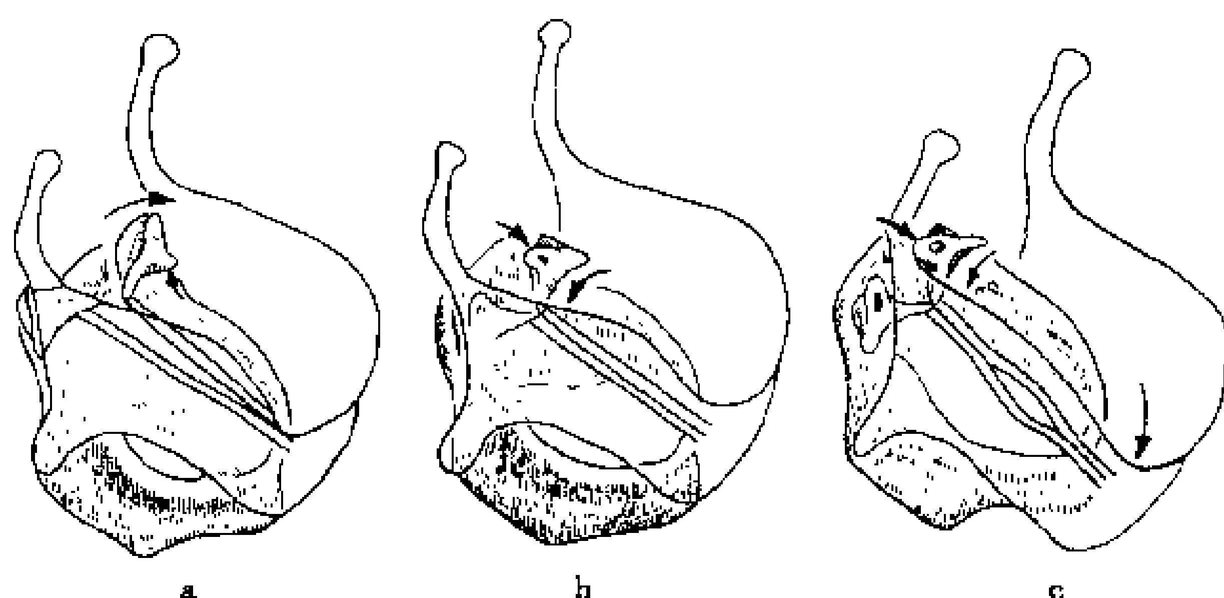


图 5-9-4 发音与声门裂的关系
a.吸呼位：杓状软骨外转后退，声门开放，空气自由流通 b.发音位：杓状软骨内转前进，声门关闭，呼气压力使声带振动 c.假声位：杓状软骨位置与发音位相同，甲状软骨前倾，声带极度紧张，声门部分开放、部分关闭

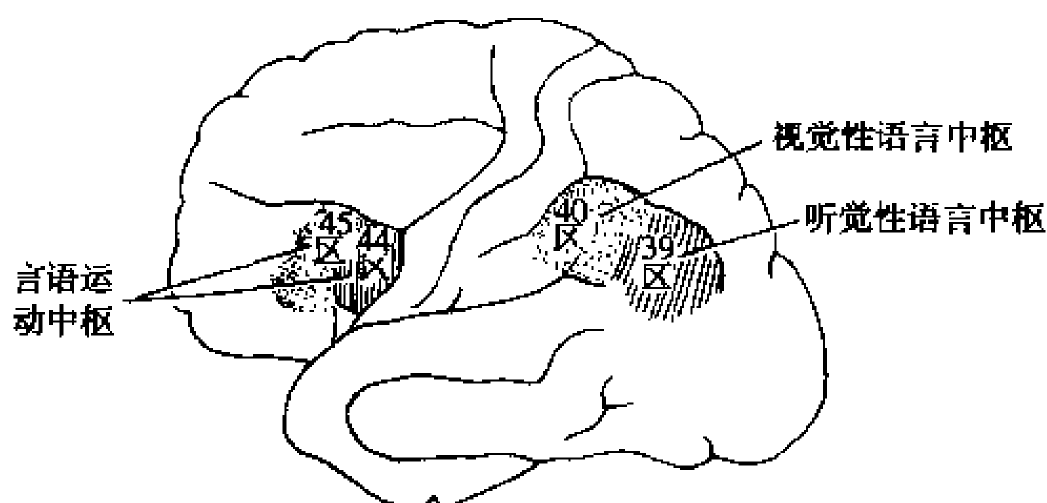


图 5-9-5 言语中枢

言语活动为口颌肌、表情肌、舌肌、舌骨肌、颈肌、腭肌、咽肌、喉肌等多种肌肉参与的复杂运动。因此，支配这些肌肉的周围神经均与言语功能有关，这些神经包括三叉神经、面神经、迷走神经、副神经、舌下神经的传出纤维。

口腔中与言语活动关系密切的组织结构有舌、软腭、上下唇、牙齿、硬腭等，当这些部位由于疾病或其他原因出现缺损畸形时，则言语功能必遭受或多或少的障碍，轻者可以代偿，重者必须矫正才能使言语正常。

第二节 表 情

(一) 表情肌与表情

人类的喜、怒、哀、乐等各种感情的表达，主要是面部表情肌的相应收缩而呈现各种面容的结果。面部表情肌位于面部浅筋膜内，多为薄层肌束，收缩力较弱，肌纤维通过结缔组织与骨和皮肤相连，因表情肌均起于骨和皮肤，止于皮肤，故其收缩时可使面部皮肤出现皱褶，而呈现各种表情。面部表情肌除了感情表达外，还参与咀嚼、吸吮、呼吸、吞咽、呕吐及言语活动。

面部表情肌是由第二鳃弓的中胚层衍化而来，故均受面神经的支配。按其分布部位，将表情肌分为口、鼻、眶、耳和头皮五组。其中口部肌直接与唇、颊运动有关，包括口轮匝肌、上唇方肌、颧肌、笑肌、三角肌、尖牙肌、下唇方肌、颏肌和颊肌。鼻部肌为运动鼻部皮肤和开大、缩小鼻孔的肌，包括鼻肌、降鼻中隔肌和鼻根肌。眶部肌是运动额、颞、眶部皮肤及眼睑的肌，包括眼轮匝肌和皱眉肌。耳部与头皮肌包括耳外肌群及枕额肌和帽状腱膜（图 5-9-6）。

表情是由于多数表情肌协同作用的结果。一般来说，表情越是复杂，则参加的肌肉就越多。如沉思时，上唇方肌微收缩，使上唇向上，皱眉肌收缩，在眉间部呈现皱纹。而当情绪兴奋时，颧肌、笑肌收缩使双侧口角上提，口唇部及颊部的表情肌松弛，眼轮匝肌轻收缩使睑裂变窄，皱眉肌松弛使眉部变平。

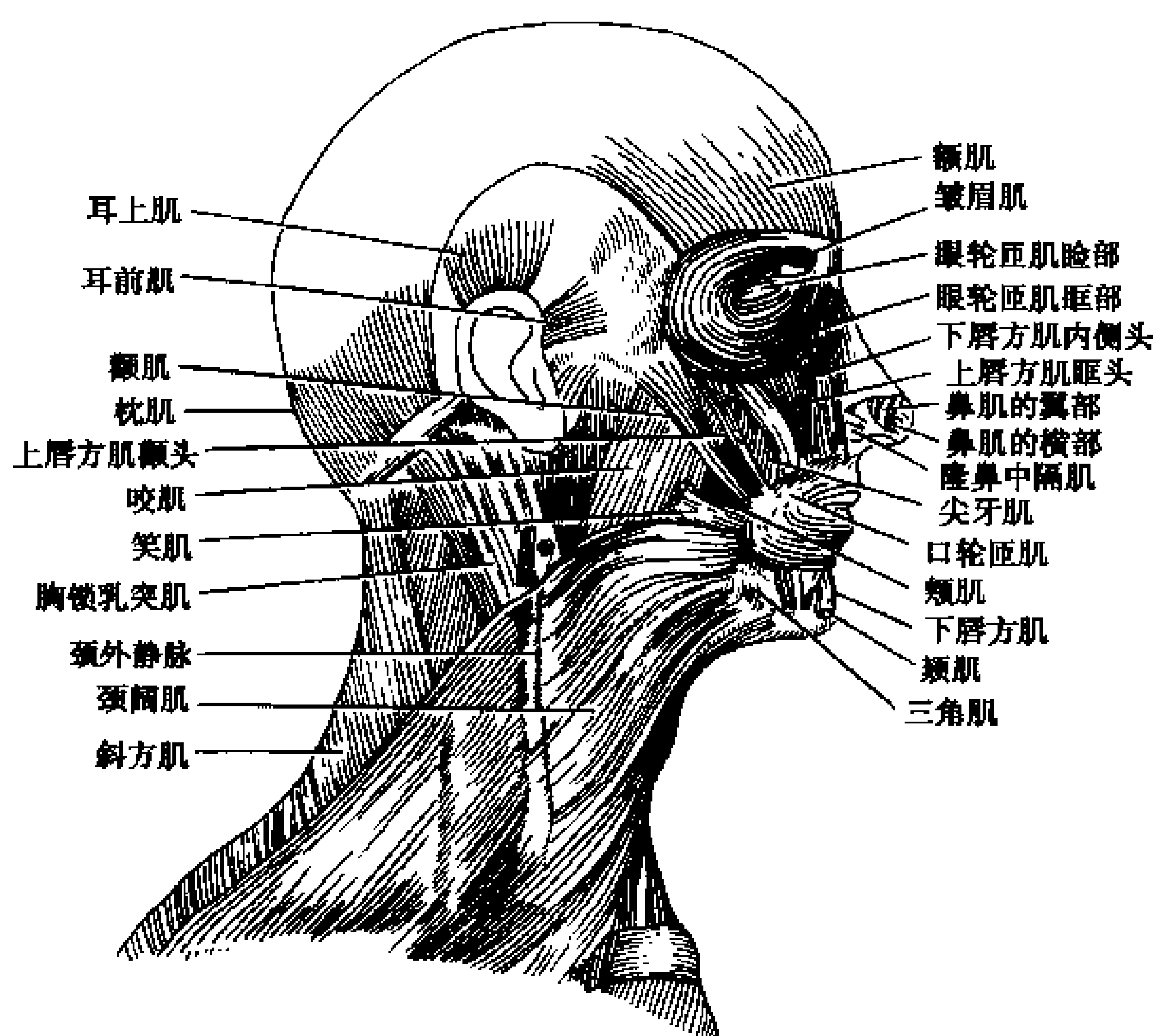


图 5-9-6 面部表情肌

（二）表情与情绪

情绪是人类的一种心理现象。情绪活动往往伴随着体内一系列的生理变化和面部表情的变化。一般来说，同一类情绪多属于同一型表情，如微笑。高兴属同型表情，仅在表情程度上有所不同。

人类面部的表情肌高度发达，运动非常微细而敏捷，不同的表情肌往往与不同的情绪反应有关，如“注意”与额肌，“悲伤”与口唇三角肌，“喜悦”与颧肌、“痛苦”与皱眉肌等都有特殊的关系。

（王惠芸 易新竹 刘子军）

第十章 口腔感觉

第一节 概 述

感觉是客观世界的主观反映。人们在社会实践中，无数客观外界的现象通过人的感觉功能反映到自己的头脑中来，产生感性认识。感受器的活动是感觉功能的第一个环节，感受器接受了人体内外环境变化的刺激并将刺激的能量转变为一连串的神经冲动，沿着一定的神经通路传入各神经中枢、发生与刺激相适应的反射性活动，神经冲动最后到达大脑皮层的一定区域，在这里对刺激进行最精细的分析，产生感觉。

（一）口腔感觉的种类

口腔感觉不仅涉及口腔前庭，固有口腔的覆盖粘膜，牙齿、牙周组织，而且包括口颌系统各个部分，如咀嚼肌、颞颌关节等。口腔感觉具有下列三种类型：

1. 表面感觉　唇、颊、舌、硬软腭、咀嚼肌、咀嚼肌筋膜、上下颌颌骨骨膜、表情肌、舌肌等的感觉。

2. 深部感觉　牙齿、颞颌关节、咀嚼肌、咀嚼肌筋膜、上下颌颌骨骨膜、表情肌、舌肌的感觉。

3. 特殊感觉　舌粘膜等处味蕾的味觉。

（二）口腔感觉系统

口腔感觉系统同样由三大部分组成，即感受器，上行性神经传导路及其皮质下中枢、大脑皮质的感觉中枢。该三部分共同活动，实现口腔的感觉功能（图 5-10-1）。

口腔粘膜内含除 Pacini 小体外的各种感受器，牙周膜内含游离神经末梢、Krause 小体、Ruffini 小体三种感受器，而牙髓内仅含游离神经末梢。

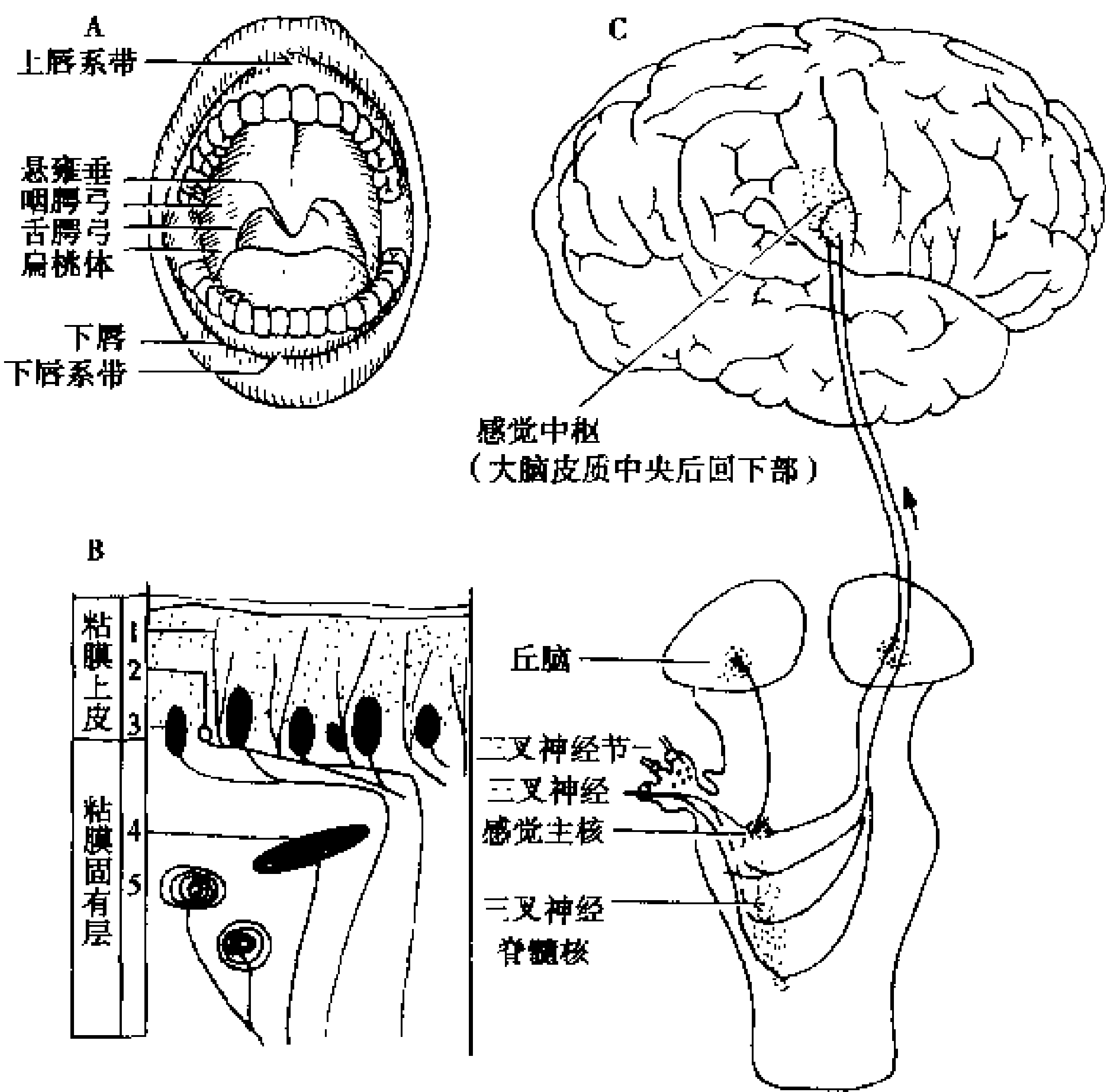


图 5-10-1　口腔感觉系统

A. 口腔各部　B. 口腔粘膜的感受器　C. 上行性传导通路　1. 游离神经末梢；2. Merkel 盘；3. Meissner 小体　4. Ruffini 小体；5. Krause 小体

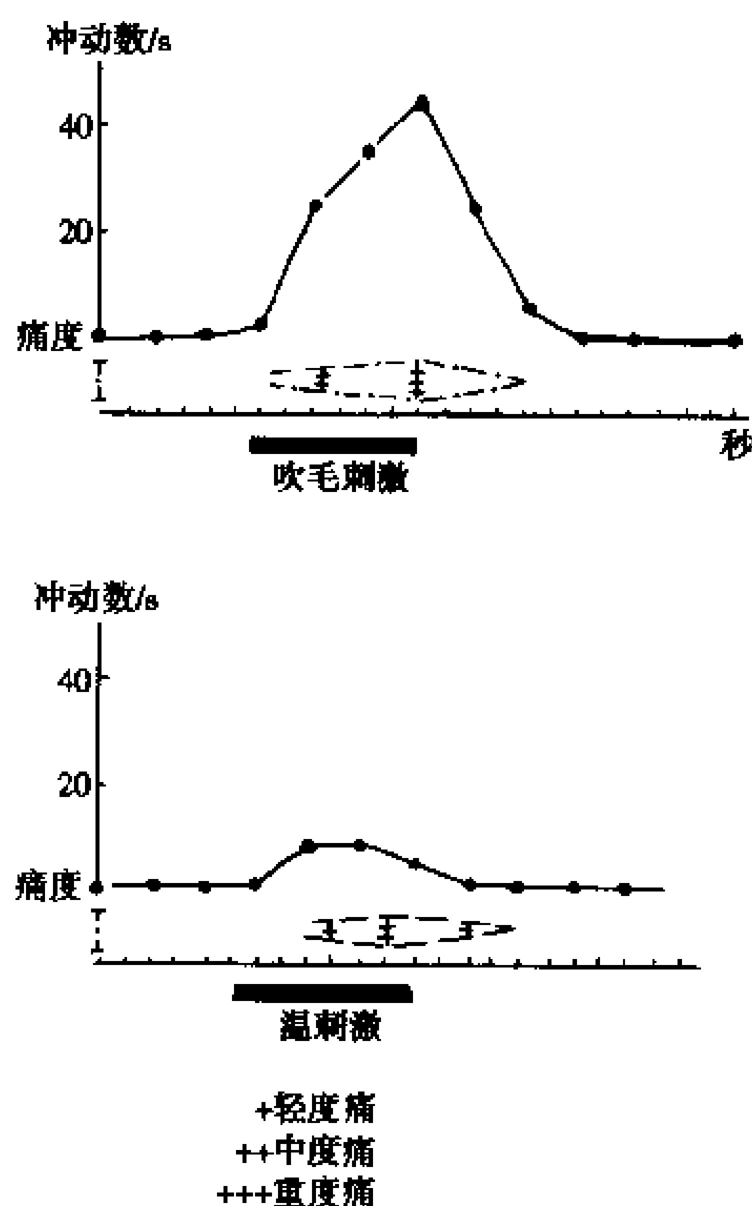
口腔颌面的皮肤、口腔粘膜、牙周膜、牙髓内的感受器属于三叉神经节细胞外周突的终末部分，为第一级感觉神经元的轴索末端。三叉神经节细胞的中枢突进入中枢神经系统，与三叉神经感觉主核及脊束核内的第二级神经元相接续，然后通过位于同侧或对侧丘脑内的第三级神经元，投射到大脑皮质体表感觉代表区的下部。根据感觉种类的不同，三叉神经的上行性传导路亦不同，如触压觉主要是通过三叉神经的感觉主核，而痛觉、温度觉则主要通过三叉神经的脊束核。

第二节　牙的感觉

牙的感觉是由于牙髓、牙周膜内的感觉器兴奋而产生的。

（一）牙本质、牙髓的感觉

1. 牙本质、牙髓的感觉特征　对牙本质的各种刺激，所产生的均为痛觉。痛觉的程度与感觉神经纤维发放冲动的频率有关。发放冲动的频率高，则疼痛剧烈（图 5-10-2）。



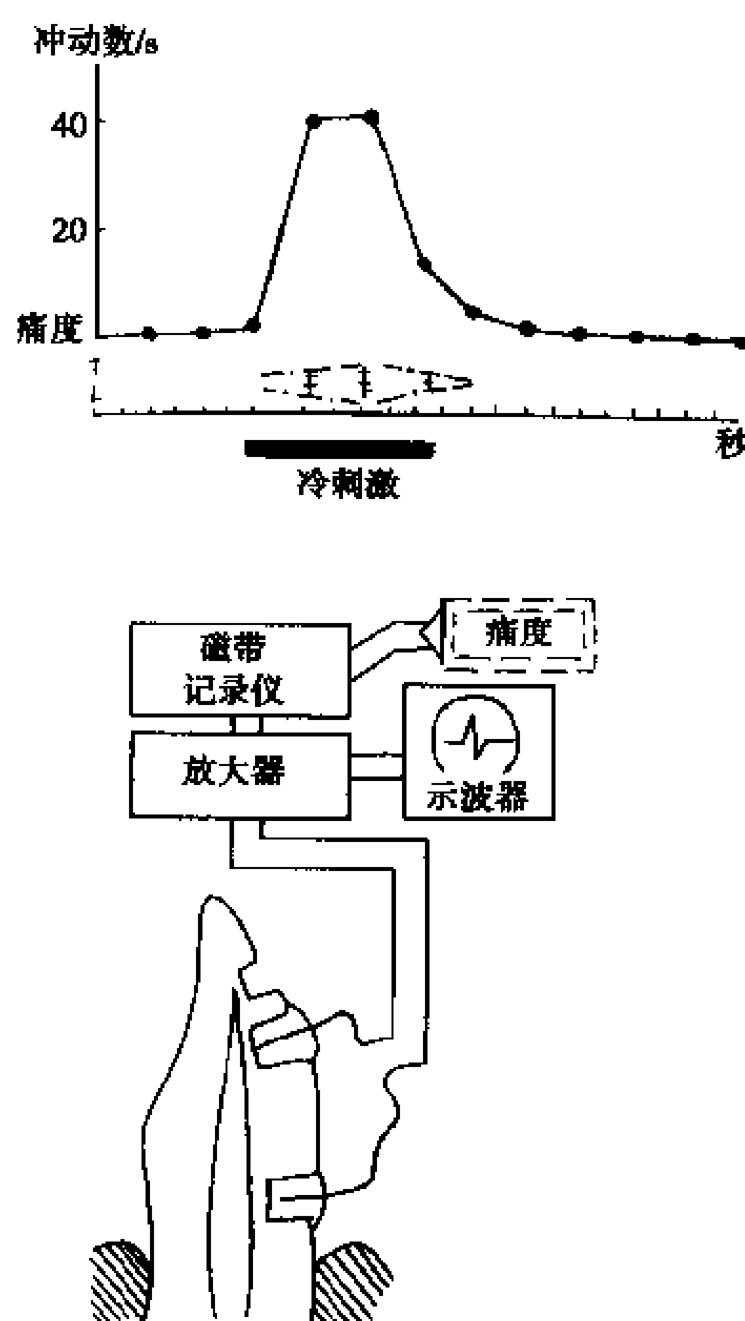


图 5-10-2　刺激下颌切牙牙髓神经，其冲动发放频率与痛觉程度的关系

牙髓的刺激所产生的也均为痛觉。无论是对牙髓还是牙本质刺激所产生的疼痛，均为较剧烈的锐痛，且疼痛的定位不明显，因此牙髓炎患者往往不能正确指出其痛牙部位。

2. 牙本质、牙髓的神经支配与感受器　牙髓神经通过近髓腔的牙本质小管支配牙本质的感觉，在牙髓、牙本质的各个部分，牙髓神经的分布是不同的，一般在髓角部分，牙髓神经的分布最密，而在根管部分，牙髓神经的分布较疏。

在牙髓、牙本质内的感受器为游离神经末梢，是痛觉感受器。关于牙本质痛觉的机制有各种学说，较为得到公认的为液体动力学说，即认为刺激使牙本质小管内的液体流动，造成其内的神经末梢扭曲而产生兴奋。关于牙髓本身的痛觉机制则主要是炎症的结果，即由于炎症的代谢产物，或髓腔内压增高，温度增高对感受器的刺激。

（二）牙周膜的感觉

1. 牙周膜的感觉特征　牙齿的触觉、压觉、本体感觉以及牙周膜的痛觉，是由位于牙周膜内的感受器所感受的。在咀嚼中，牙齿的触、压觉可以

感受食物的性状（大小、硬度、韧性等）、食物的位置（前牙、后牙）以及上下牙的咬合接触状态。牙齿的触觉是十分敏锐的，甚至有一厚 20μm 的小薄片时也能感觉到。过大的咀嚼压力、牙周膜的炎症可以产生牙周膜的痛觉，疼痛可以明确定位。因此牙周膜有病变时，患者能明确指出患牙部位。牙周膜的本体感受器对牙齿动度的变化非常敏感，可以反射性调节殆力的大小，并诱发开口反射。

2. 牙周膜的神经支配与感受器　牙周膜的神经是有髓神经，来自根尖神经和牙间神经，这些神经均为三叉神经上下牙槽神经的分支。

牙周膜的感受器较多分布于牙根中部及下 1/3 处，包括游离神经末梢，Kruase 小体和 Ruffini 小体三种感受器，其中 Ruffini 小体可与牙周膜纤维结合或直接接触。在牙颈部分的牙周膜内，感受器的分布更为稀少。一般来说，感受器的分布密度最大的为前牙，其次为前磨牙，最小为磨牙。

当牙周膜受到压迫或牵拉时，均可对牙周膜的感受器产生刺激，牙周膜的感觉单位可以支配一个牙，也可以支配 2～3 个牙，牙周膜的感受器具有不同的适应特征，Ruffini 小体具有慢性适应特征，Krause 小体具有快适应特征，游离神经末梢则同时具有快、慢适应特征。

牙齿对触觉、压觉的感受性，由前牙至后牙，敏感度逐渐降低，这是由于单根的前牙较多根的后牙在牙槽窝内易于动摇，而且前牙感受器的分布密度较大缘故。同样，牙齿的位置觉在中切牙最敏感。

第三节　口腔粘膜的感觉

（一）口腔粘膜的感觉特征

口腔粘膜由上下唇粘膜、颊粘膜、牙槽粘膜、腭粘膜、舌粘膜、口底粘膜等组成。粘膜上分布着痛、压、温、冷各个感觉点，其分布密度的大小顺序为痛、压、冷、温各感觉点在各种粘膜中的分布均是前部较密，越向后变得越为稀疏（图 5-10-3）。

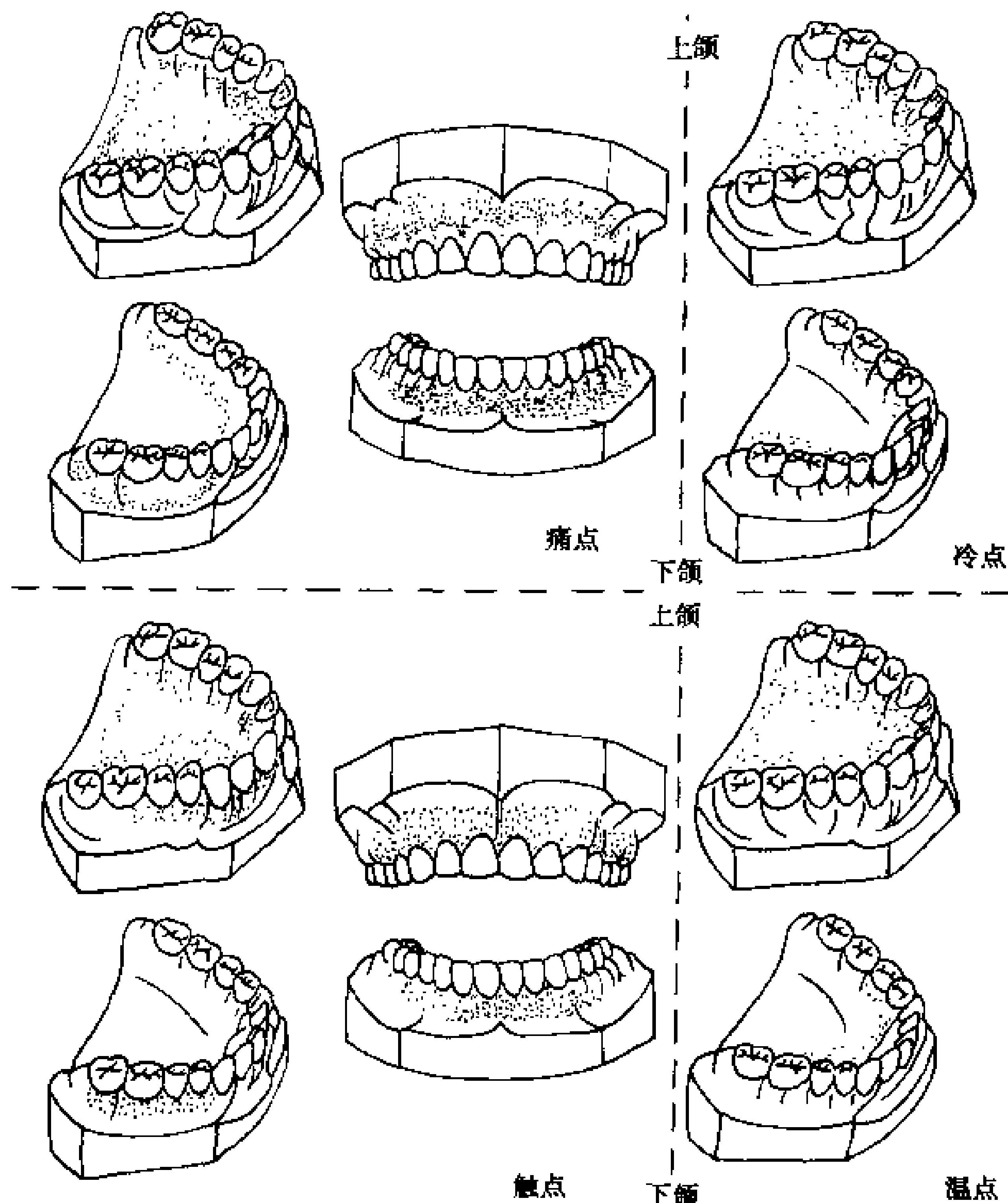


图 5-10-3　上下颌口腔粘膜的感觉点

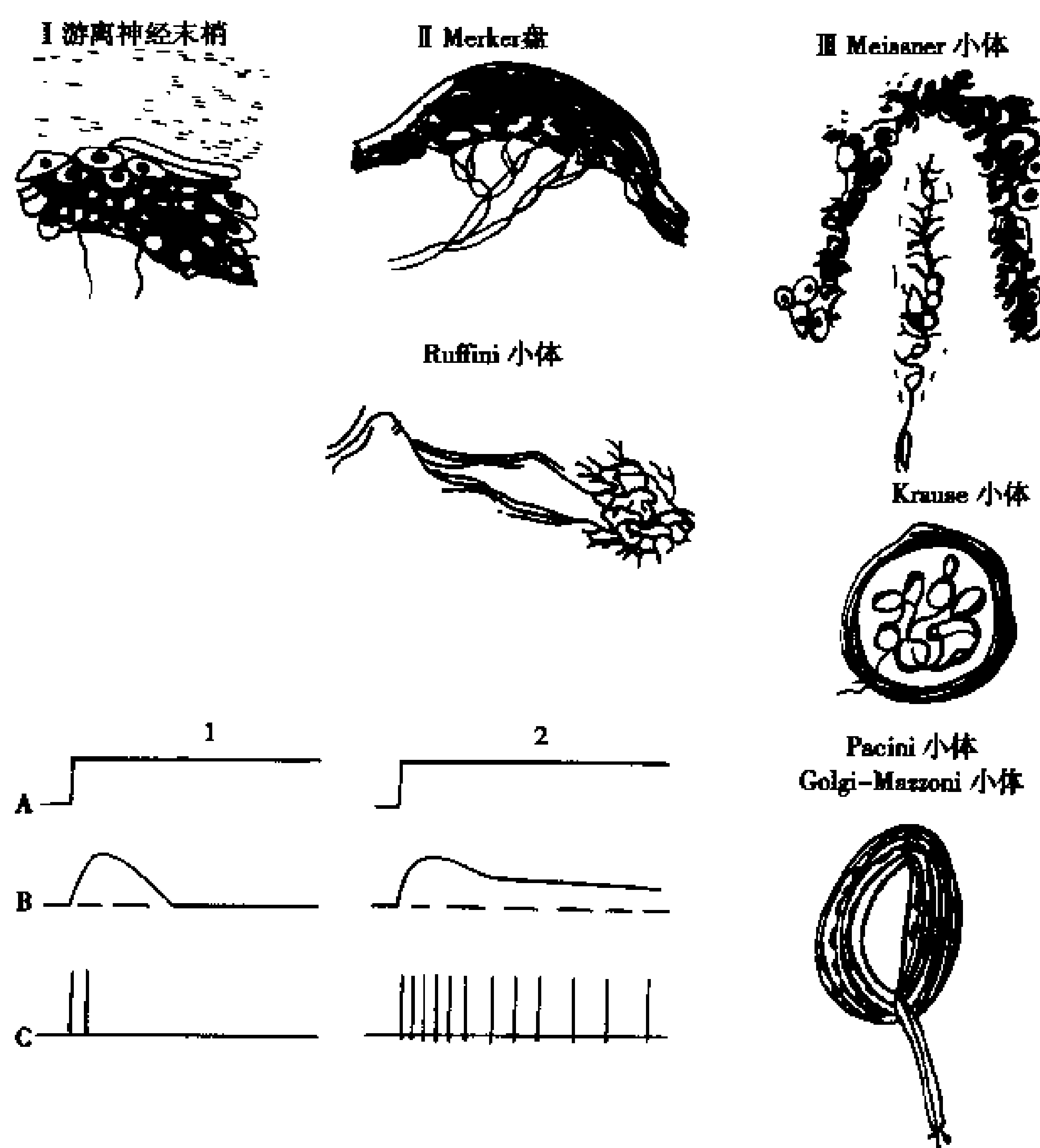


图 5-10-4 感觉器刺激反应的基本类型

Ⅰ.游离神经末梢——具快、慢适应特性的感受器 Ⅱ.Merkel盘，Ruffini小体 Ⅲ.Merissner小体，Krause小体，Pacini小体 Golgi-Mazzoni小体——具快适应特征的感觉器 1.快适应性刺激反应 2.慢适应性刺激反应 A.压刺激 B.起始电位 C.神经冲动

（二）口腔粘膜的神经支配与感受器

几乎所有的口腔粘膜的感觉均受三叉神经的支配，但舌根、咽峡附近的粘膜感觉受舌咽神经和迷走神经的支配。

口腔粘膜中含有触觉、压觉、温觉、冷觉和痛觉感受器。这些感受器可分为三种基本类型，第一类游离神经末梢，是具有快、慢适应性特征的触压觉、温度觉和痛觉受器。第二类是 Merkel 盘和 Ruffini 小体，也具有慢适应特征的触压觉感受器。第三类是 Meissner 触觉小体，Krause 小体和 Golgi-Mazzoni 小体，是具有快适应特征的触压觉感受器（图 5-10-4）。

口腔粘膜感受器的分布密度因部位而异。一般来说，前方的分布密度大于后方，舌背的分布密度大于舌腹。这些与食物性状的识别、咀嚼、吞咽、呕吐、发音等口腔功能均有十分密切的关系。

（三）口腔粘膜的感觉种类

1. 触觉、压觉　口腔粘膜的触觉与压觉与手指尖类似，十分敏锐。口腔粘膜各部分对触觉与压觉有不同的感觉程度，以舌尖、口唇、硬腭前部最为敏感，颊粘膜、牙龈、舌背前方最为迟钝，年龄愈高粘膜出现角化，则敏感度减退。从表 5-10-1 的两点识别阈中可以看出这些感觉程度的区别。

触觉是外界物体轻微接触到皮肤或口腔粘膜刺激触觉感受器而未引起皮肤或口腔粘膜变形的一种感觉。其特点是适应快，即在刺激作用后迅速适应，即使刺激继续存在，但感觉器已不再发放冲动。因此，触觉感觉器具有快适应特点，如口腔粘膜中的 Meissner 触觉小体，Krause 小体等。压觉是物体接触皮肤或口腔粘膜后引起其下的深部组织变形所产生的一种感觉。特点是适应慢，只在刺激作用的初期其冲动发放频率有些下降，但此后感受

器发动冲动的频率在整个刺激过程中很少改变。因此，压觉感受器具有慢适应特性，如口腔粘膜中的Merkel盘和Ruffini小体等。这种慢适应性感受器适应于感觉刺激的速度与强度。

2. 温度感觉 口腔粘膜内温觉和冷觉感受器的兴奋产生温、冷觉，进而对识别口腔内所摄取食物的温度是否合适起主要作用。口腔粘膜以温觉的耐受度较皮肤高，一般皮肤耐受的温度是43℃，而口唇皮肤为55～60℃，粘膜可达60～65℃。这是由于唾液的稀释冷却作用，以及食物总是在口腔内不断移动，并非持续接触某特定部位的缘故。如口腔组织因唾液分泌减少而干燥发炎时，则对温度的耐受力降低。

在口腔粘膜中，冷点的分布密度大于温点，口腔粘膜前部的温冷点多于口腔粘膜后部。

温觉与冷觉感觉器均为游离神经末梢。

3. 痛觉 口腔粘膜中痛点较其他感觉点多，于软腭及龈颊唇粘膜移行处痛点的分布密度最大，但在龈乳头及腭褶襞处则是触点多于痛点（图5-10-4）。口腔粘膜各部的痛觉敏感部为口唇粘膜的上唇唇红部，舌粘膜的舌尖、舌腹部，腭粘膜的软腭部。在相对于第二磨牙的颊粘膜区中央至口角的一段带状区，痛觉感受器分布密度很小，痛觉较迟钝，称之为Kiesow无痛区。因此，在咀嚼过程中若无意咬着舌甚感疼痛，而咬着颊粘膜则疼痛不明显。

表5-10-1 口腔粘膜的两点识别阈

（单位：mm）

部位	纵向	横向
舌 尖	0.85±0.55	0.68±0.38
口 唇	1.45±0.96	1.15±0.82
腭	2.40±1.31	2.24±1.14
舌 背	4.87±2.46	3.24±1.70
舌 腹	3.21±1.86	2.48±1.53
牙 龈	4.13±1.90	4.20±2.00
颊粘膜	8.57±6.20	8.60±6.04
颊部皮肤	11.08±2.49	7.83±4.95
鼻	4.22±3.49	4.27±2.97
前 额	12.50±4.26	9.10±2.73
手 腕	19.00	42.00
颈	22.50	17.50
指 尖	1.80	0.20

第四节 下颌与舌的深部感觉

（一）下颌的深部感觉

1. 下颌深部感觉的特征 下颌的深部感觉是指下颌的位置感觉和运动感觉。神经冲动来自咀嚼肌及其肌腱，颞颌关节、颌骨骨膜等处的感受器。下颌的深部感觉可以在无意识参与的情况下对下颌运动进行调节，又称之为下颌的本体感觉。

2. 咀嚼肌感受器的特征 咀嚼肌的感受器有三种，即肌梭、高尔基腱器官和游离神经末梢。肌梭主要是分布于升颌肌中，降颌肌中分布极少或不含肌梭。各升降颌肌中肌梭的分布情况为：颞肌前、中、后束：134、0、308；咬肌的浅、深层：91、23；翼内肌：59；翼外肌：6；下颌舌骨肌：0；二腹肌前、后腹：0，0。肌梭的作用是感受肌长度与张力变化的信息，其感觉神经元的胞体位于三叉神经中脑核。高尔基腱器官分布于升颌肌的肌腱内，主要是感受运动张力变化的信息，其感觉神经元胞体可能位于三叉神经节或三叉神经中脑核。游离神经末梢则分布于肌筋膜内，其作用是感受肌肉内压力和形态的变化，肌肉的疼痛、疲劳感均是游离神经末梢受到刺激的结果。肌肉的疼痛一般为持续性的钝痛，疼痛范围较广。

3. 颞颌关节感受器的特征 颞颌关节内的感受器有游离神经末梢，Ruffini小体、Pacini小体和高尔基腱器官，游离神经末梢在关节的分布区域较广，Ruffini小体，Pacini小体主要分布于关节囊的后外侧。颞下颌韧带内分布游离神经末梢，高尔基腱器官。关节盘周围只有游离神经末梢分布。颞颌关节感受器的数目以游离神经末梢最多，然后依次为Ruffini小体，高尔基腱器官，Pacini小体。

颞颌关节的感受器同样具有快适应或慢适应的特点。快适应性感受器主要是感受下颌髁突运动的加速度变化。Pacini小体被认为是具有这一特征的感受器。而慢适应性感受器主要是感受下颌髁突位置，运动方向、运动速度的变化。Ruffini小体被认为是具有这一特性的感受器。颞下颌韧带的高尔基腱器官具有慢适应特征，可以感受韧带的伸展度的变化。而在关节囊、关节韧带、关节盘周围具有慢适应特征，可以感受韧带伸展度的变化。而在关节囊、关节韧带、关节盘周围均有分布的游离神经

末梢，部分具有本体感觉功能，部分则为痛觉感觉器，关节的疼痛是游离神经末梢受刺激而产生的。

颞颌关节感受器的感觉传入可以反射性地调节与关节运动有关肌群的活动。如给予关节囊后外侧以电刺激或压力刺激，咬肌的α运动神经元活动受抑制，而二腹肌运动神经元兴奋。

此外，在颌骨骨膜中，也分布有游离神经末梢，Ruffini小体等感受器，它们与分布于皮肤、粘膜、牙周膜的感受器共同产生口腔领域的振动感觉。

（二）舌的深部感觉

1．舌的深部感觉特征　舌的深部感觉也是指舌的位置感觉和运动感觉。在咀嚼、吞咽、发音等功能运动中，舌的运动十分灵活精细，这是由于在舌的内、外肌中，含有较大量的肌梭以及其他感受器，不断将舌运动的张力、位置、重量变化等信息传入中枢，通过中枢下发相应的神经冲动控制有关舌肌的活动，实现对舌运动的精细调节。同时，口颌肌和表情肌的运动神经元也会由于舌肌内感受器的刺激而产生相应的抑制或兴奋。

2．舌肌的感受器　在舌内、外肌中，分布有较大量的肌梭，而且在舌横肌的起始部以及各肌之间的结缔组织中，还含有腱器官、Ruffini小体、Pacini小体等感受器。肌梭的上行冲动是通过舌下神经中的感觉纤维传入中枢，其他感受器的上行冲动是通过舌下神经降支，颈神经传入中枢（图5-10-5）。

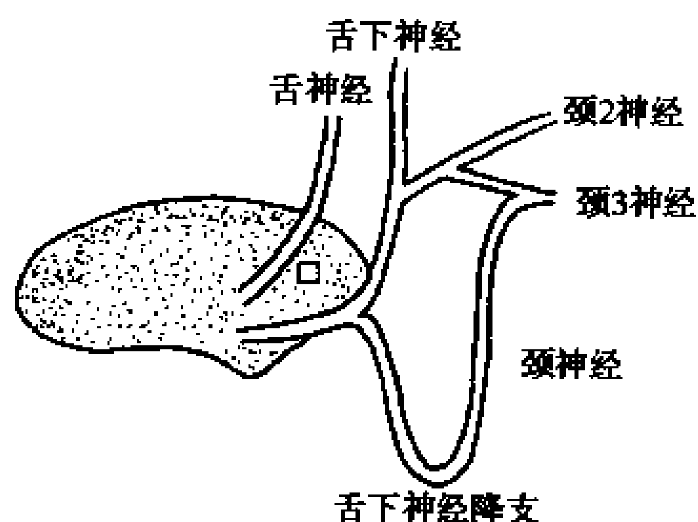


图5-10-5　舌深部感觉的传导通路

在舌本身动度较大的部位，肌梭的含量较丰富，如舌尖附近的舌上纵肌、舌横肌内，但舌尖部肌梭较少。在舌侧方运动时卷曲度较大的舌侧缘部分，肌梭的含量也较多。

有关舌肌内游离神经末梢的分布和舌深部痛觉的传入机制，目前尚不十分清楚。

第五节　味　　觉

（一）味觉的生理意义

味觉是口腔的特殊感觉，具有下列生理意义：

1．通过味觉识别，可以有意识地摄取营养物质，防止不良有害物质的摄入，保持生命的健康。

2．味觉对唾液、胃肠消化液的分泌，咀嚼肌、舌肌、表情肌活动具有反射性控制调节作用。

3．味觉能刺激食欲，可产生精神心理效果。

（二）味觉的性质

1．味觉的种类　味觉有四种基本性质，即酸、甜、苦、咸，称之为基本味觉。人类对饮食会产生的千百种不同的味道，都是由此四种基本味觉适当混合的结果。同时口腔内还有触、压觉、温度觉，尤其是有鼻腔嗅觉的参与，这些感觉综合起来，就产生了多种的复合感觉，即一般所说的味觉。

基本味觉中，酸味是酸类物质含的氢离子所引起，如盐酸、柠檬酸。甜味的代表性物质与糖有关，如蔗糖、果糖、葡萄糖。一些醇类、醛类、氨基酸类等有机物也可引起甜味。咸味是由碱性金属盐所造成，只有氯化钠可产生单纯咸味，其他的盐类则还含有苦味或酸味成分。苦味的代表物质主要是长链的有机物和生物碱，如奎宁等。

2．味觉的阈值　味觉的阈值包括感觉阈值与辨别阈值。前者是指感觉到与水有区别的味刺激最小浓度。后者是指可以辨别味觉性质的味刺激的最小浓度。一般辨别阈值比感觉阈值高1.5～3倍。味觉阈值一般是指感觉阈值，阈值的改变与味刺激面积、部位、温度等有关。四种基本味觉中，酸味的阈值小于甜、咸味，苦味的阈值最小，即对苦味较其他味觉敏感，这对防止有害物质摄入具有重要保护作用。

味觉主要是由舌背粘膜和软腭粘膜产生的。舌的不同区域对四种基本味觉的敏感性是不同的。舌前部对咸、甜、苦味较敏感，舌侧缘对酸味较敏感。软腭及舌根部对苦味较敏感。

味觉阈值与味溶液的温度关系密切，在22～33℃的范围内，四种基本味溶液的阈值最低。年龄的增长可使味觉的阈值升高，老年人的味觉阈值明

显高于年轻人，这与老年人味蕾数目的减少有关。

3. 味觉的反应时间与适应性　从味刺激开始到味觉产生的时间称为味觉的反应时间，其与刺激面积呈反比例，与味刺激浓度的对数呈反比例，阈值浓度的味觉反应时间为1～3秒。

长时间的味刺激，味觉浓度逐渐降低，味觉阈值逐渐升高，这种现象称为味觉的适应。从味觉刺激开始到适应直至味觉完全消退的时间称之为味觉适应时间。味刺激浓度高，则味觉适应的时间长，四种基本味觉的适应时间为：酸味：1.5～3分；甜味：1～5分；咸味20秒～2分；苦味1.5～2.5分。

（三）味觉感受结构

1. 味觉感受器　味觉感受器是味蕾（taste bud），绝大部分味蕾存在于除丝状乳头以外的其余三种舌乳头中，即叶状乳头、菌状乳头、轮廓乳头（图5-10-6）。大量的味蕾位于舌背后部沿界沟排列成人字形的轮廓乳头的周围槽内，每个乳头约含味

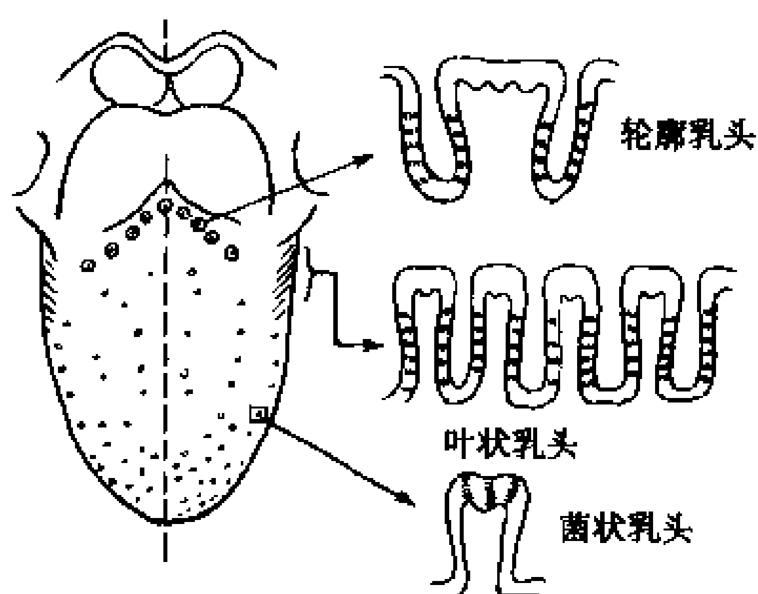


图5-10-6　舌背面分布的三种含味蕾的舌乳头（点状卵形部分为乳头内味蕾的分布）

蕾300个。中等量的味蕾位于舌背两侧的叶状乳头内，每个乳头约含味蕾100个。散布在舌尖表面和舌背处的菌状乳头含味蕾较少，约3～4个，但菌状乳头的数目大大多于轮廓乳头与叶状乳头。丝状乳头仅司一般感觉。此外，在软腭、咽腭弓、舌腭弓、咽后壁等处的粘膜上皮内也含有味蕾。

味蕾是由上皮细胞衍化而来，由味觉细胞，支持细胞和基底细胞组成。味觉细胞一般位于味蕾中央，其平均寿命约为10天左右，新的味觉细胞则由基底细胞不断演变而成。味觉细胞与支持细胞的尖端均向口腔内开一小孔，称之味孔，并可见许多微小绒毛，称之味毛。味毛的膜可吸附味刺激物质的离子或分子，是味觉感受的关键部分。味细胞的底部与味神经纤维形成突触样接触（图5-10-7）。

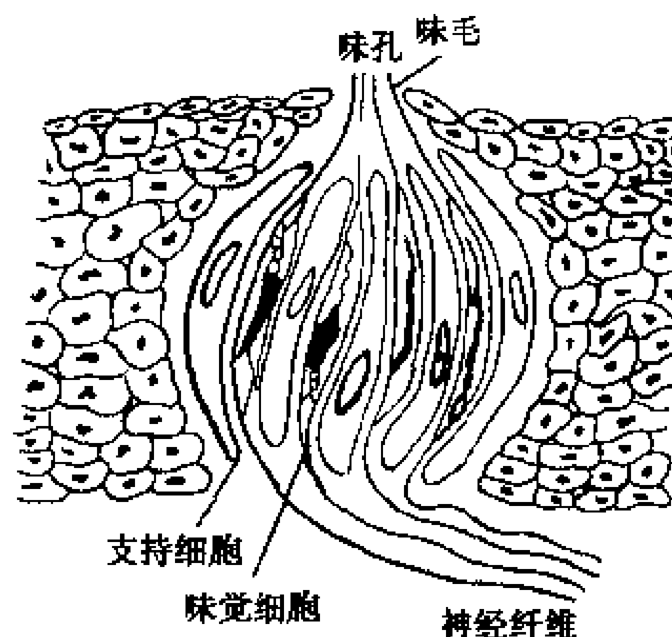


图5-10-7　味蕾的结构

2. 味觉物质与味觉感受器　味觉物质进入口腔，到达味蕾的味孔，其中所含的离子或分子与味毛膜上的味觉受体发生吸附反应，使味细胞的静息电位发生变化，产生感受器电位。在感受器电位作用下，味细胞释放化学递质，使味神经纤维产生冲动，冲动沿神经传入通路进入中枢神经系统，产生味的感觉。目前对味毛膜的味觉受体的结构，味觉感受器电位的发生机制还不十分清楚。

（四）味觉的神经控制机制

1. 味觉的传导通路　舌前2/3和软腭的味蕾刺激分别经面神经的鼓索分支（已加入舌神经）和岩浅大神经分支传递，但舌后1/3味觉经舌咽神经传递，舌后1/3中部及会厌等处的味觉经迷走神经传递（图5-10-8）。面神经，舌咽神经，迷走神经

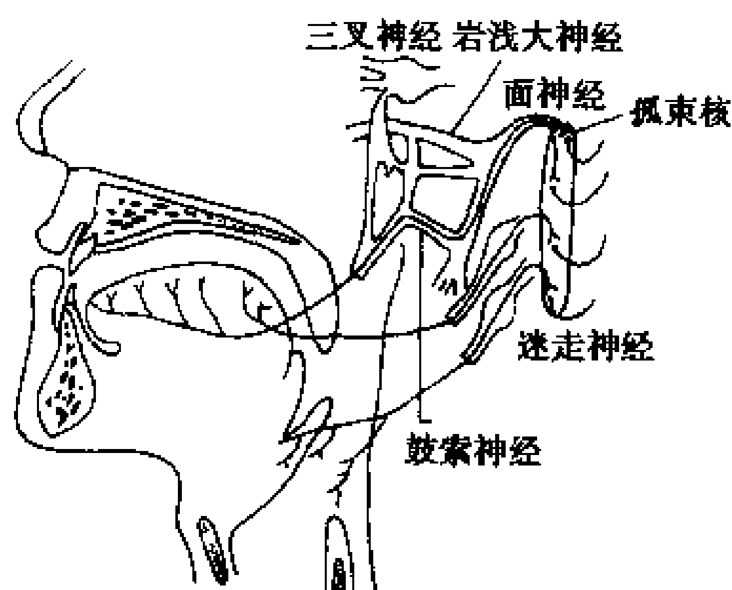


图5-10-8　味觉的传导通路

的味觉纤维均终止于延髓孤束核，并在此更换神经元，第二级神经元的纤维在同侧上行到达桥脑的桥味觉区并再次换元，形成的第三级神经元再上行到

达丘脑腹后内侧核最内侧的丘脑味觉中继核，形成的第四级神经元最后投射到大脑皮层盖岛部的味觉区（图 5-10-9）。

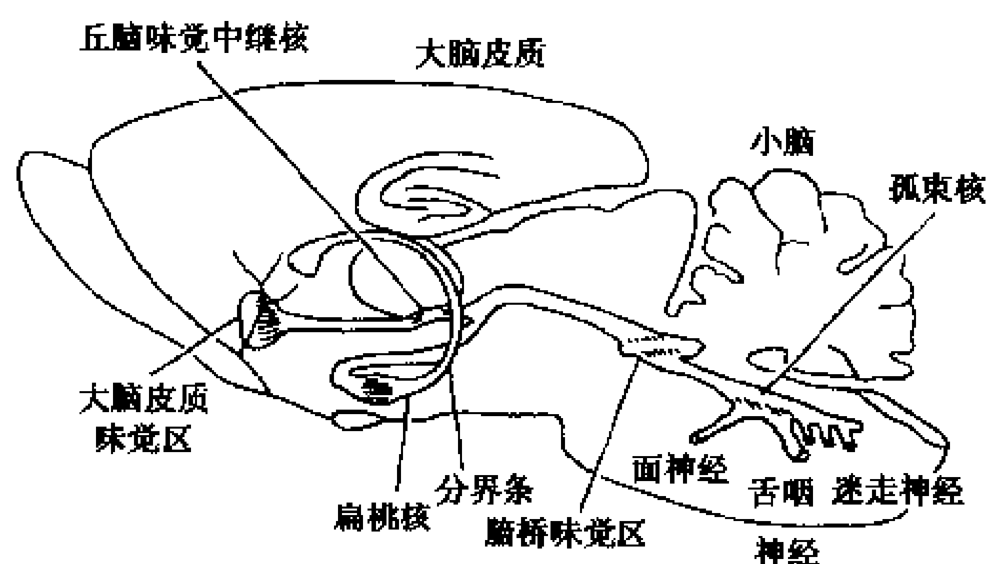


图 5-10-9　味觉的中枢传导通路

2. 味觉的识别机制　在大量的各级味觉神经元中，能单纯将某种特定性质的味觉刺激传递至大脑皮层的神经元数目非常少，大多数神经元是传递两种以上味觉性质的信息。因此，味觉识别的发生机制仍不清楚。有关味觉识别机制有两种学说，一种是交叉神经类型学说（across-fiber pattern），认为多数味觉神经纤维相对兴奋的类型不同而产生某种特定的味觉。另一种是标记性线码学说（labelled line codiog），即认为某种特定的味觉信息是由某种特定的味神经纤维传递的。目前认为这两种机制均存在，何种为主，则依运动的种类而异。

（五）味觉障碍

1. 味觉障碍的分类

（1）味觉感受性低下或亢进：包括味觉减退症，无味症、孤立症或单侧性无味症和味觉过敏症。

（2）味觉异常：包括突发性味觉异常、错味症、异味症和恶味。

（3）味觉嗜好性变异：如癖食非食用性物质（纸、土、虫等），或癖食具强刺激性味觉的物品，表现出异常的食欲。

2. 味觉障碍的原因　味觉障碍以 40 岁以上的女性和 50 岁以上的男性为多，原因不明的特发性味觉障碍也较多见，味觉障碍的原因有下列各种：

（1）遗传性：如假性甲状旁腺功能减退，家族性植物神经失调症等。

（2）内分泌性：如糖尿病、甲状腺病、妊娠。

（3）全身性：如 Sjögren 综合征，高血压、胃、肝部疾患。

（4）放射性：如癌症放疗后。

（5）药源性：如服用某些药物的副作用。

（6）末梢性：如舌炎，口腔粘膜疾病，牙源性疾病，口腔卫生不良等。

（7）中枢性：如味觉传导通路，各中继核部位的肿瘤、出血、外伤等。

（8）精神性：如癔病或情绪的剧烈波动等。

（9）特发性：无明确原因，血清的亚铅含量低。

（六）口腔临床与味觉

1. 充填体与味觉　由于金属合金充填体中游离金属离子对味细胞的作用，产生金属味觉，并使基本味觉敏感功能受到抑制。

2. 口外治疗与味觉　唾液分泌在味觉感觉中发挥重要作用。如手术损伤唾液腺导管使唾液分泌减少，可造成味觉感受性降低。腮腺、颞颌关节等处的手术或外伤后，如造成支配腮腺的副交感节前纤维的离段，可产生耳-颞综合征，导致味觉-发汗反射的异常现象。

3. 义齿与味觉　义齿，尤其是全口义齿，主要是影响综合性味觉。这是由于全口义齿覆盖了部分口腔粘膜，使口腔内与味觉同时产生的触、压觉、温度觉等感觉受到影响，同时，也使口腔内容积减少，舌运动受到一定的限制，进而使感受各种食物丰富味觉的能力减弱。如义齿不合适而产生咀嚼障碍、疼痛等，则味觉感受能力所受影响更大，有时甚至去除义齿后，正常味觉仍不能恢复，这可能是由于长期机械刺激损害了相应部位的味觉感受结构。

（王惠芸　易新竹　刘子军）

第十一章　唾液、唾液腺

第一节　唾液的性状

人的口腔有三对大唾液腺和无数小唾液腺（唇腺、颊腺、舌腺等），由这些大小唾液腺所分泌的混合液体称为唾液。

（一）物理性状

唾液无色透明、无味、近中性，为稍具粘度的低渗液体，其中水的成分占99%以上，还有一定量的固体物质和气体。唾液的比重稍大于水，为1.004～1.009。冰点为－0.20～－0.40℃，较血浆的冰点（－0.56℃）稍高。唾液的渗透压为100～200摩尔浓度，较血浆的渗透压（300摩尔浓度）低。

（二）化学性状

唾液中的无机成分主要是Na^+、K^+、Cl^-、Ca^{2+}、HCO_3^-等，还含有微量的Mg^{2+}、I^-、NO_2^-、Co、Cu^{2+}等。唾液中的电解质浓度并不恒定，随唾液腺的种类和刺激条件、分泌速度的变化而变化。

唾液中的有机成分：蛋白质，包括蛋白酶，如淀粉酶、溶菌酶等，糖蛋白、如粘蛋白，分泌型免疫抗体IgA、IgG、IgM，血液凝集素和血浆蛋白；糖类，如半乳糖、葡萄糖等；脂类，如胆固醇、脂肪酸等；其他有机成分还有氨基酸、尿素、尿酸、氨、乳酸等。唾液中的蛋白浓度不恒定，随分泌速度的变化而变化。唾液腺的种类不同，所分泌唾液的蛋白质含量也不同。如腮腺分泌的唾液中淀粉酶的含量约为颌下腺的4倍，而舌下腺分泌的唾液几乎不含淀粉酶。

在口腔内贮留的唾液称为全唾液或混合唾液。全唾液除含有上述无机和有机成分外，还含有一些粘膜上皮细胞，各种微生物以及龈沟液等成分，其性状更为复杂。

第二节　唾液的作用

唾液具有十分重要的生理功能，与口腔的诸功能也有十分密切的关系。

1. 消化作用　唾液中的淀粉酶，能分解淀粉或麦芽糖。这一消化作用可以一直持续到食团入胃而未接触胃酸前。由于唾液淀粉酶作用的适合pH为6.8，因此食团入胃与胃酸接触作用后，唾液淀粉酶迅速失活。

2. 消化道粘膜保护作用　唾液中含的粘蛋白对蛋白分解酶的抵抗力较强，在防止消化道粘膜自我消化的同时，其粘性可以防止食物对消化道粘膜的损伤。

3. 润滑作用　唾液可保持口腔组织的湿润、柔软、润滑，使咀嚼、吞咽、言语功能顺序进行。

4. 咀嚼的辅助作用　唾液使食物湿润，易于嚼碎，并易于形成食团。

5. 溶媒作用　唾液可溶解食物中的有味物质，使之弥散与味蕾接触而产生味觉，尤其是在含水分少的食物的味觉感受中发挥重要作用。

6. 清洗作用　唾液具有流动性，并且有一定的流量与流速，可清洗口腔内的食物残渣，细菌、脱落上皮等。如唾液分泌量明显降低时，可致龋患率增高。

7. 杀菌抗菌作用　唾液中含的溶菌酶和分泌性免疫抗体等具有杀菌和抗菌作用。

8. 缓冲、稀释作用　唾液可以缓冲口腔内的酸碱度，如刺激性很强或过冷过热的物质入口，唾液可对其稀释，使口腔组织免于损伤。

9. 排泄作用　体内的药物或化学物质，如汞、铅等可由唾液排出。腮腺炎、狂犬病、脊髓灰白质炎的病毒也可从唾液中排出。重症糖尿病、慢性肾炎患者唾液中糖、尿素的排泄率增高。

10. 内分泌作用　腮腺和颌下腺可分泌与无机物代谢及糖代谢有关的激素，促进骨和牙齿的钙化。

11. 体液量的调节作用　当出汗、腹泻时，体内水分减少，血浆渗透压升高，此时唾液的分泌量则减少，以调节体液量、唾液的分泌量与季节变化有关，夏季较少，冬季较多。

12. 粘附和固位作用　唾液具有吸附性，可在口腔粘膜表面扩散成薄膜，有利于修复体的固位。

13. 缩短凝血时间作用　血液与唾液混合，则凝血时间缩短。该作用程度与混合的比例有关，当血液与唾液之比为1:2时，血凝时间缩短最多。

第三节　唾液的分泌

一、唾液腺的位置与结构

1. 腮腺（parotid gland）　为唾液腺中最大者，略成三角形，位于外耳道前下方，咬肌后缘和下颌后窝内，被颈部深筋膜形成的结缔组织所包被。腮腺导管由腮腺前缘发出，沿咬肌表面前行至咬肌前缘，然后转向内侧，斜穿颊肌，开口于平对上颌第二磨牙的颊粘膜（图5-11-1）。腮腺均由浆液性腺泡组成，分泌稀而清淡的浆液。

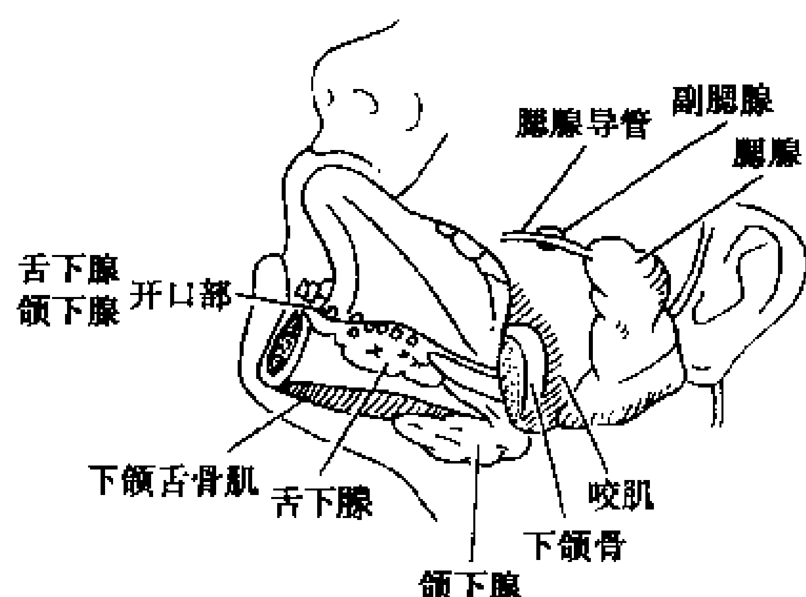


图5-11-1　三大唾液腺的位置

2. 颌下腺（submandibular gland）　位于下颌体内面颌下三角内，较腮腺小，形态不定。颌下腺导管由颌下腺内面发出，沿舌下腺与颏舌骨肌之间行进，开口于舌下肉阜。颌下腺由浆液性和粘液性腺泡混合组成，但浆液性腺泡较多，分泌以浆液为主的浆液性、粘液性混合液。

3. 舌下腺（sublingual gland）　位于下颌体内面下颌舌骨肌的上方，为三种唾液腺中最小者，其排泄管一种叫舌下腺小管，有数条，由舌下腺的上缘发出，开口于舌下襞的表面。另一种叫舌下腺大管，位于颌下腺导管的外侧，单独或与颌下腺导管共同开口于舌下肉阜。舌下腺为浆液性和粘液性腺泡混合组成，但粘液性腺泡较多，分泌以粘液为主的浆液性，粘液性混合液。

4. 小唾液腺　除牙龈和硬腭前部外，几乎所有的口腔粘膜均散布着小唾液腺，包括唇腺、颊腺、腭腺、舌腺等，其导管开口于各粘膜表面。小唾液腺几乎均由浆液性、粘液性腺泡混合组成，但粘液性腺泡较多，分泌以粘液为主的浆液性，粘液性混合液。

二、唾液的分泌量与速度

1. 分泌量　成人24小时的正常唾液分泌量约1～1.5L。唾液的分泌量受刺激的部位，受刺激的细胞种类以及刺激温度的影响，个体间有较明显的差别，且随季节、年龄的变化而变化。

在清醒状态，无外来刺激时分泌的唾液称为非刺激唾液，又称为固有唾液，而当进食等刺激存在时分泌的唾液称为刺激性唾液，又称反射唾液。在睡眠中，唾液也有少量分泌，但腮腺几乎无唾液分泌。无论是在无刺激或刺激条件下，颌下腺的唾液分泌量多，其次为腮腺、舌下腺。但刺激时腮腺唾液分泌量占全唾液量的百分比增高（图5-11-2）。小唾液腺分泌的唾液量占全唾液量的10%以下。

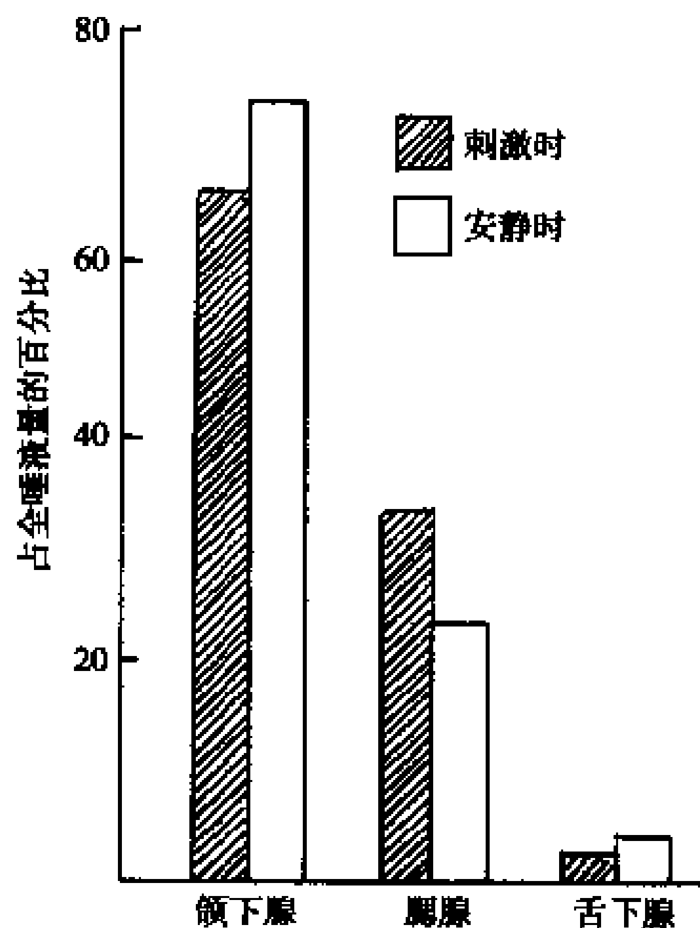


图5-11-2　安静与刺激时的唾液分泌量

2. 分泌速度　唾液中的无机离子浓度和pH值随分泌速度的变化而变化。当唾液分泌速度快时，唾液中的Na^+、Cl^-、HCO_3^-、Ca^{2+}浓度成比例增加，而K^+、Ma^{2+}、P^{3+}的浓度则在分泌速度慢时浓度较高，随后急剧降低，且分泌速度呈增加，仍

呈缓慢的减少趋势，这与导管上皮细胞分泌和再吸收这些离子的作用有关。唾液的 pH 值与分泌速度呈正相关，因此，反射唾液的 pH 一般较固有唾液的 pH 高。

3. 分泌量的调节　唾液的分泌量受副交感和交感神经的调节，两种神经的刺激均可诱发唾液的分泌。一般副交感神经的刺激所分泌的为水分较多的浆液性唾液，而交感神经刺激所分泌的为水分较少的粘液性唾液。唾液的分泌量一般是受神经调节，为神经反射性分泌，而不像胃肠液的分泌那样，还受到消化道激素的调节。

三、唾液分泌的神经机制

唾液腺受到副交感与交感神经的双重支配，这两种神经沿唾液腺导管和血管走行，广泛分布于腺细胞。以下分述唾液分泌的传入与传出通路（图 5-11-3）。

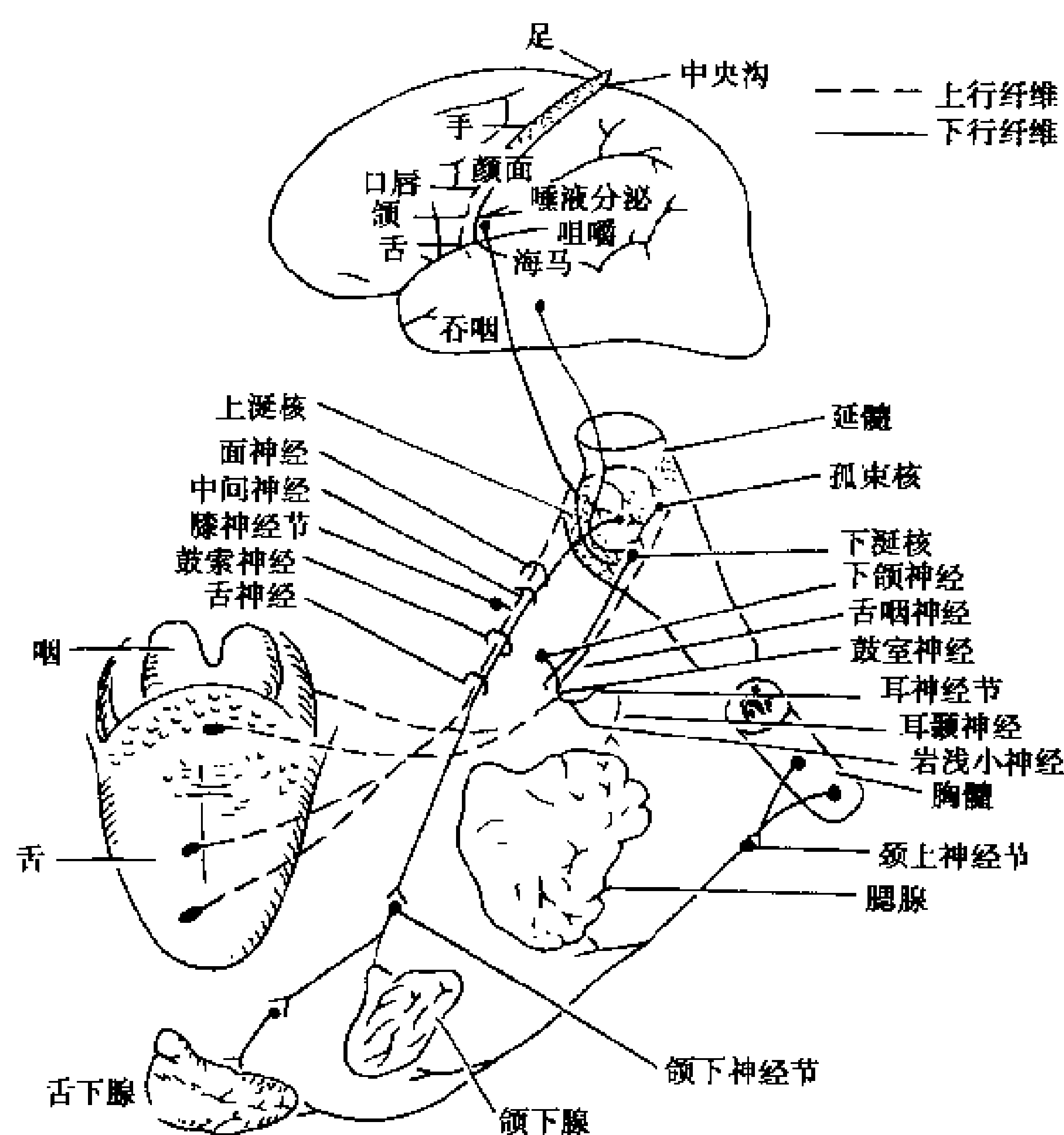


图 5-11-3　唾液腺的神经支配

（一）传入通路

1. 口腔内感受器的刺激（口腔相、味觉相）　味蕾、口腔粘膜的一般感觉感受器，咀嚼肌和颞颌关节的本体感受器和牙周膜的感受器受到刺激，可产生唾液的分泌。味觉刺激经鼓索神经、舌咽神经和迷走神经的味觉纤维传入，味觉以外的感觉经三叉神经、舌咽神经和迷走神经的感觉纤维传入。鼓索与舌咽神经的味觉纤维经膝神经节和下神经节，到达延髓的孤束核，与唾液分泌中枢（上涎核与下涎核）形成反射弧。迷走神经的味觉纤维经结状神经节到达延髓孤束核，与上涎核和下涎核形成反射弧。口腔相属于非条件性刺激（图 5-11-4）。

2. 内脏的刺激（胃肠相）　食管和胃等消化道粘膜的刺激，可以反射性导致唾液分泌，其传入通道被认为是通过迷走神经，使唾液分泌中枢受到刺激所形成的反射。

3. 嗅觉、视觉、听觉刺激（脑相）　嗅觉、视觉和听觉可以感受到食物的色、香、味，以及进食的环境等，形成条件刺激，通过相应的中枢和大脑皮质诱发唾液分泌中枢的兴奋，引起唾液分泌。

（二）传出通路

1. 副交感神经

（1）腮腺：延髓的下涎核发出的节前纤维经舌咽神经、鼓索神经和岩浅小神经到达耳神经节，节

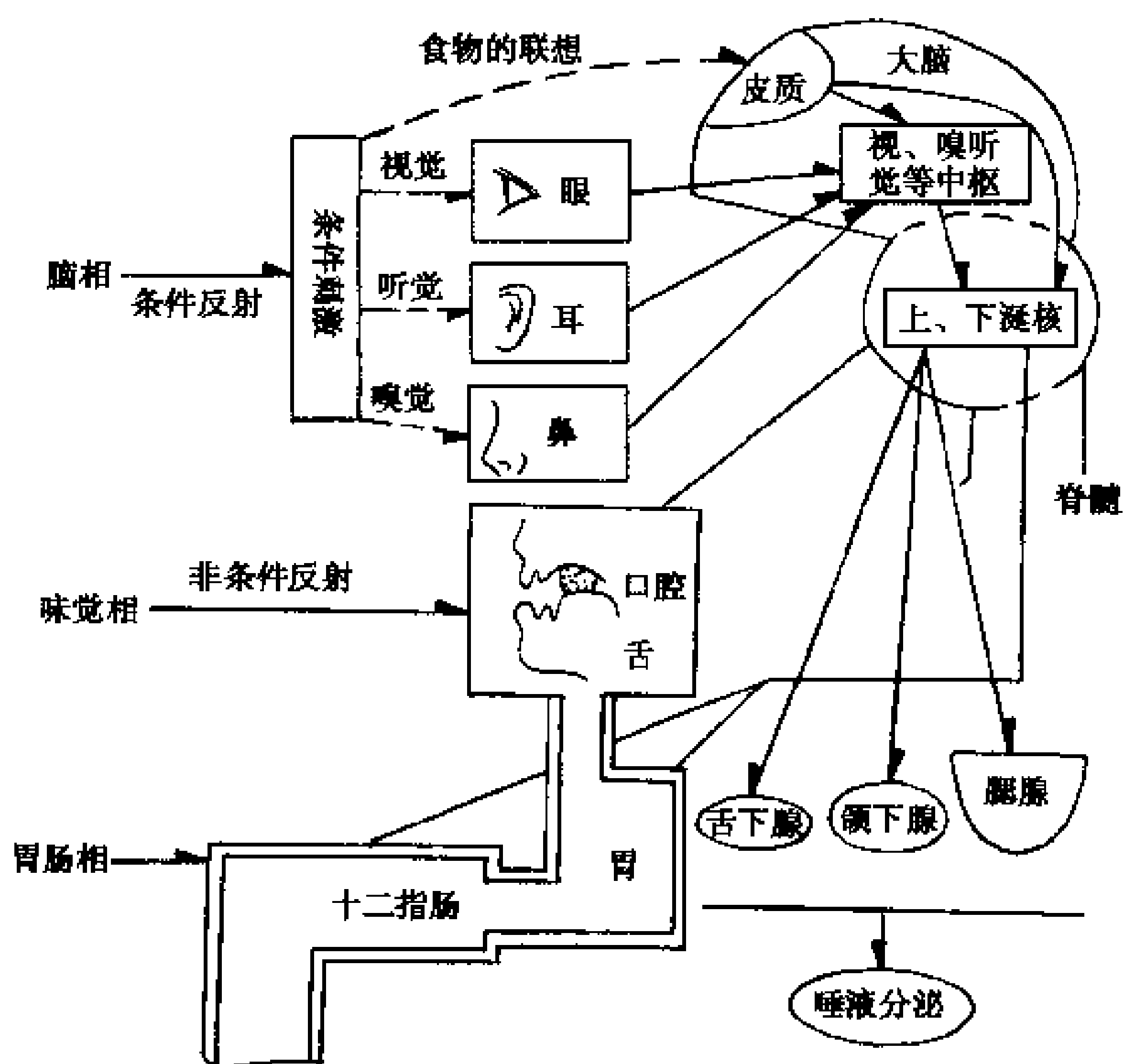


图 5-11-4 唾液的分泌相与传导通路

后纤维经耳颞神经分布于腮腺。

(2) 颌下腺、舌下腺、延髓的上涎核发出的节前纤维经面神经，鼓索神经和舌神经到达颌下神经节，节后纤维发出分支分布于颌下腺和舌下腺。

2. 交感神经　由第 2～4 胸部脊髓发出节前神经，经脊髓前根、白交通支到达交感神经干的颈上神经节，节后纤维沿颈外动脉上行，发出相应分支分布于腮腺、颌下腺和舌下腺。

(三) 唾液分泌中枢

1. 延髓　上涎核与下涎核是延髓的唾液分泌中枢，上涎核支配同侧的颌下腺与舌下腺，下涎核支配同侧的腮腺。延髓唾液分泌中枢属于副交感神经系统。

2. 脊髓　第 2～4 胸部脊髓支配三大唾液腺，属于交感神经系统。

3. 大脑皮质　大脑皮质的唾液分泌中枢与皮质口颌运动代表区相邻接，该部位的刺激可引起唾液分泌。

出生后由于味觉、嗅觉、视觉等条件刺激所形成的条件反射性唾液分泌，并不是由于在这些感觉中枢中有唾液分泌中枢存在，而是由于延髓、脊髓等低位中枢与这些感觉中枢之间建立了某种神经联络通路。

4. 大脑边缘系统　刺激属于大脑边缘系统的海马、扁桃核等处，可诱发呕吐、咬唇以及类似咀嚼和吞咽样的运动，与这些运动相伴随，产生唾液的分泌。

5. 丘脑下部　丘脑下部是植物神经皮质下中枢，具有体温、血压调节等功能。同时，丘脑下部还是摄食中枢，刺激可以产生类似摄食和咀嚼样运动，唾液的分泌也相伴发生。

第四节　唾液的形成与唾液腺的代谢

(一) 唾液的形成

血浆成分经毛细血管壁和组织间液进入腺泡细胞，与腺细胞内合成的蛋白质、糖类等物质及水分同时向中央的泡腔排放，这时的液体称原唾液，其离子浓度与血浆无大的区别，是等渗的。然后经各导管部分（闰管、分泌管、排泄管），并在其中经历水分和电解质离子的分泌与再吸收过程，最后产生低渗性的溶液排入口腔内，形成唾液。

在构成腺泡的腺上皮细胞与基底膜之间，含有一种扁平多突起的细胞，称为肌上皮细胞，与平滑肌细胞相似，一般认为肌上皮细胞具有收缩功能，

能帮助腺泡或导管排出分泌物，在唾液的形成中发挥作用。

（二）唾液腺的代谢

唾液腺对氧的消耗量比其他机体组织多，即使在安静状态下，也为骨骼肌的数倍。唾液腺分泌活动时，氧的消耗量是其安静时的6倍。氧的消耗量与唾液分泌速度呈线性正比例关系。唾液分泌的能源主要是葡萄糖的利用，实际上就是ATP酶分解所产生的能量。而在安静状态下，这一能源则用于唾液腺细胞中蛋白质的合成。在唾液腺的细胞膜上有K^+-Na^+-ATP酶，可在Mg^{2+}存在的条件下活化Na^+、K^+，在ATP酶分解所产生能量的作用下激活钠钾泵，这一过程与离子的主动运输有关。

唾液腺的血管受交感和副交感神经支配。交感神经β受体兴奋时血管扩张，可促进唾液中α淀粉酶的分泌。副交感神经兴奋，血管亦扩张，可使唾液的分泌量增加。一般当唾液分泌活动时，血管扩张，唾液腺内的血流量增加，交感神经的α受体兴奋时，尽管血管收缩，但同时使唾液腺内的肌上皮细胞收缩，唾液的分泌量仍然是增加的。

第五节 口腔疾病与唾液

（一）唾液与龋齿

牙齿总是处于口腔唾液的环境中，唾液的性状、量的变化均可以对龋齿的发生产生一定程度的影响。如唾液腺发育障碍、口干症、颌面部肿瘤放疗后唾液腺遭破坏等，常可发生猛性龋。唾液的洗净作用、杀菌抗菌作用及其缓冲作用、内分泌作用等，均对防止龋齿的发生有重要意义。唾液中的钙、磷离子浓度以及其他物质浓度与龋齿的发生也有一定的关系。

另一方面，由于唾液与牙齿表面持续接触，唾液糖蛋白可在牙釉质表面形成一层极薄的膜，称之获得性薄膜，使细菌在上繁殖生长、形成菌斑。由于细菌代谢产物中酸的作用，可造成牙的脱钙、龋坏。

（二）唾液与牙周组织病

菌斑不仅可能导致龋齿，而且对牙龈和牙周组织是病源性刺激物，唾液中的磷酸钙可不断沉淀，沉积到菌斑上，使菌斑钙化而成为牙石。牙石与牙周组织病的关系十分密切，是牙周组织病的主要病因之一。唾液中磷酸钙的过饱和与pH升高可促进牙石的形成。另一方面，唾液中的IgA可阻止病源体附着于牙龈粘膜，防止牙周组织病的发生。

（三）唾液与全身性疾病

狂犬病、脊髓灰质炎、流行性腮腺炎等的病毒可经唾液途径分泌而形成感染源。此外，口腔粘膜及口内的溃疡、炎症等的病毒也可经唾液途径分泌。近年来，有关乙型肝炎病毒和艾滋病病毒经唾液途径分泌得到了证实。口腔医生与患者唾液接触的机会是非常多的，因此，要特别重视预防感染的问题。

（王惠芸 易新竹 刘子军）

参考文献

1. 王惠芸主编. 殆学. 北京：人民卫生出版社，1990
2. 皮昕主编. 口腔解剖生理学. 第四版. 北京：人民卫生出版社，2000

第六篇

:HINESE STOMATOLOGY

口腔病理学

主编　周志瑜

作者　卢　勇　何志秀　吴兰雁　周志瑜

第一章　病理检验的任务和操作方法

第一节　病理检验的任务、临床意义和口腔病理诊断范围

正确及时地诊断是防治疾病的重要前提，病理诊断是协助临床诊断的重要方法之一。它的任务是通过对病变器官、组织的肉眼和镜下直观分析对有关疾病提出明确的病理诊断，确定疾病的性质，提供可能的病因学证据，提供有关的预后因素。目前随着医学生物学各分支学科的迅速发展，病理医生已能将病理形态结合其他种种辅助手段如电镜、组织化学、免疫组织化学、DNA 倍性及分子生物学技术为临床提供更精确的病理诊断。例如对肿瘤的诊断临床上虽有一系列的检查诊断方法，包括部分高新仪器设备，但在多数情况下仍有赖于活体组织的病理检验，直接反映病变的客观真实性，对部分疑难病例则需配合上述辅助手段协助诊断。病理医生也是临床医生最好的咨询者和合作者。

口腔病理诊断包括对口腔颌面部软硬组织的炎症、肿瘤、瘤样病变和发育异常等。由于篇幅有限，本篇内容主要介绍口腔颌面部具有特征性的病变，如口腔粘膜病、牙源性肿瘤、涎腺肿瘤、囊肿以及颌面部皮肤常见病变等，侧重于临床上常见多发病。

第二节　活体组织检查的操作方法

一、怎样选切活体组织

临床医生在切取活体组织时应选择适当的取材部位，力求切取有明显病变的组织，如疑为肿瘤要切到肿瘤组织本身，并尽可能连带切取边缘的部分正常组织，如为溃疡宜切取其边缘或底部的组织，不宜取坏死的组织送检。取材刀要锋利，避免使组织受钝刀、钳镊等过度挤压，使细胞结构严重变形而难于辨认。切取组织要有适当大小，太小也影响诊断，切取下来的组织应立即用 10% 的中性福尔马林液固定，固定液的体积应 10 倍于标本的体积。

二、对病理标本的观察、处理和制片

1. 病理医生对标本的肉眼观察及选取组织制片不是一般的技术问题，而是肉眼诊断能力。只有具备较好的肉眼诊断能力才能更好地选材制片，使肉眼和镜下观察相结合，才能对病变有较全面的了解，做出正确诊断。在检查标本前应了解送检单内的各项说明及要求，标本观察应先看表面后看切面，切开标本时要求能暴露病变的最大面积或片切多块，观察病变的大小形态、颜色、质地、囊性或实性、骨或含牙与否等，颌骨肿块应锯开观察。大标本需经适当固定后切取 1 至多块组织制片。太碎小的标本应用薄滤纸包好，避免包埋丢失，骨和含牙组织需要脱钙，应标记清楚。

2. HE 切片是病理诊断的基本手段，一张好的 HE 切片是保证正确诊断的重要前提。病理切片质量的好坏取决于病理技术室的设备和病理技术人员的技术经验以及病理医生取材是否合乎要求，如组织块太厚，脱水不彻底，会严重影响切片质量，切片刀必须保持锋利，以保证切片平整无裂痕。口腔颌面部涉及粘膜、皮肤的小标本多，包埋切片方向显得特别重要，很多粘膜皮肤病没有表皮常不能作出诊断。硬组织脱钙不彻底不易显示完整的切面，经酸脱钙后碱化不够亦影响染色等均能给诊断造成困难。

三、显微镜观察、诊断及一些辅助性技术的应用

1. 显微镜观察及诊断　显微镜下的观察及诊断是病理活检工作最关键的一步。在观察病理切片之前病理医生必须对病人的一般情况（如年龄、性别、症状、体征等）、检查结果（如实验室检查、影像诊断和手术所见）等均要做到心中有数。肉眼观察标本的形态特征如前所述，最后是科学地观察

常规切片。首先应做到全面观察组织切片各部分，避免遗漏，再由低倍到高倍顺序观察：低倍看组织结构的全貌、中倍观察重点病变、高倍观察主体病变的细胞学特征。做到点面结合、认真仔细，避免粗枝大叶，主观片面，造成误诊或漏诊的错误。在观察中还要善于识别由于取材、制片不当所致的人工假象，如组织细胞污染、受挤压变形、固定不佳与坏死的区别等。对疑难复杂的切片常需要深入了解病人，查阅文献、档案，组织会诊等才能作出诊断，必要时应有针对性地选择辅助检查手段。

2. 病理诊断中常用的辅助检查　近几十年来，随着染色技术和方法的不断改进和创新，以及许多新仪器的研制成功和应用，也大大推动了诊断病理学的发展和诊断水平的提高。目前已广泛采用的主要辅助诊断手段有以下几种：

(1) 组织化学及常用特殊染色：指采用非 HE 染色法，染病变中所产生的一些特殊物质如粘液、黑色素、嗜银纤维、淀粉样物质等。嗜银纤维染色常用于一些低分化或未分化癌与肉瘤的鉴别，胶原纤维（Van Gieson）染色常用于区分结缔组织与肌组织发生的肿瘤，粘液染色对确定涎腺上皮发生的肿瘤有帮助。如对颈部发生的乳头状或滤泡状癌，来自腮腺的呈阳性面来自甲状腺的呈阴性。过碘酸（PAS）染色，可以确定中性粘多糖，对确定以表皮样细胞为主的粘液表皮样癌和腺泡细胞癌有帮助等。

(2) 免疫组织（细胞）化学：是近 20 年来所发展起来的一种应用抗原抗体可以发生特异性结合的基本免疫学原理，加上标记物能在组织或细胞原位显示其结合物的方法。目前常采用的有免疫荧光、免疫酶标、免疫生物素标记等方法，对不少疑难病例的病理诊断方面有很大的帮助。如用 Keratin 和 Vimentin 抗体是区别未分化肿瘤间叶源性或上皮源性；HMB45 单克隆抗体对正常黑色素细胞与黑色素瘤细胞表面标记抗原的鉴定，区别良、恶性病变；在鉴别淋巴组织增生性病变与淋巴瘤的鉴别诊断及淋巴瘤的分类等免疫组化的研究、应用已取得巨大成就。

(3) 电镜技术：电子显微镜的广泛应用对确定某些病变很有帮助，如无色素性恶性黑色素瘤在其胞浆内可查见前黑色素小体而确诊；区别一些酷似肉瘤的未分化癌在癌细胞胞浆内能找到张力细丝或桥粒连接；分化高的鳞癌细胞质中可见由张力细丝聚集成的张力原纤维，细胞间可见丰富的桥粒，而腺癌细胞排列成腺泡状，细胞间有连接复合体，腺腔面可见微绒毛等。

(4) 其他检查：除上述几种常用辅助检查外，目前用于肿瘤诊断和研究的还有原位分子杂交、原位聚合酶链反应（原位 PCR）、流式细胞仪、图像分析仪等，通过这些能在组织（或细胞）切片上检测特异性核酸（DNA 或 RNA）顺序，以及基因放大术、DNA 含量测定、形态结构的定量分析，癌基因或抑癌基因等的检测及其分析研究，对肿瘤的发病机制，诊断及其预后的判断等皆有其特殊作用，为病理学的发展作出了积极的贡献。但对疾病尤其是肿瘤的诊断，临床上最基本的要求，即鉴别其病变的良恶性，要做到这一点，在大多数情况下是可以通过对常规 HE 染色切片仔细观察后解决的。只有通过对常规染色切片作出初步病理诊断后，才能有的放矢地选择某些特殊检查而加以进一步证实、否定或鉴别。

四、冰冻切片

手术台上需作冰冻切片诊断的唯一理由是决定下一步的手术方案，如确定病变的良恶性，肿瘤或其他病变，看淋巴结和边界有无转移和浸润等，决定切除范围及是否需作根治术。口腔颌面部最常见的情况是确定涎腺肿块性质，因大涎腺肿瘤不宜作活体组织检查，多数情况下只有初步的临床和细胞学诊断，需由冰冻切片定类型，决定切除腺体或作面神经解剖与否。其次是颌骨肿块，常需决定是真性囊肿或囊性肿瘤（如成釉细胞瘤），决定是否作颌骨切除，对病理医生来说，冰冻诊断要求快、准确、可靠，但冰冻切片不如石蜡切片清晰，对病理医生要求更高。除前述诊断注意事项外，有困难时增加取材，更应注意经常和石蜡切片对照，总结冰冻经验，不断提高诊断水平。

第三节　针吸细胞学诊断

针吸细胞学所需设备简单，标本易采集，病人痛苦少，危险性小。对活检有困难的部位，婴幼儿和年老体弱者皆可以应用，能及时得到诊断结果。有效涂片对判断肿块性质和确定病变类型的准确率

约占85%左右，可作为组织学诊断很有价值的补充和辅助手段。将我们的经验和体会简单介绍如下：

1．适用范围　①大小涎腺肿瘤。②口腔颌面部粘膜下、皮下及软组织肿块。③使骨皮质变薄及穿破的颌骨肿块。④颌面部肿大之淋巴结，直径在0.5cm以上者。⑤口腔颌面部常见多发的各类囊肿。⑥颞下窝、上颌窦、舌根等不易取活检的深部肿块。

2．对提高诊断准确性的一些体会

（1）首先取决于穿刺取材的成功与否，成功的穿刺物中含红细胞少。这就要求选择恰当的进针部位。

（2）熟练掌握涂片、推片和染色技术，使能获得高质量的细胞涂片，为诊断提供前提条件。

（3）细胞涂片缺乏组织结构，不少细胞形态大同小异，局限性很大，要求全面了解病变部位，临床症状和体征以及穿刺物外观等，对诊断分析很有帮助。如涎腺多形性腺瘤穿刺物中常含有白色或胶冻样颗粒，淋巴结内容物呈白色乳状，若系结核常有干酪样或脓样物，囊肿则能抽出较多的囊液或含闪光的胆固醇晶体，间叶源性良性肿瘤常因细胞不易脱落面为少许清淡液体等。

（4）在做冰冻切片前将送检组织做一细胞印片，尤其对恶性淋巴瘤的诊断有较大帮助。

（5）对活检取材不良或过少，辅以细胞学诊断也常见成效。

（6）在观察细胞涂片时必须做到全面仔细，注意边缘末端不能遗漏，因有问题的大细胞在推片时常被推至这些部位。

（7）针吸细胞学是一门较年轻的学科，需要不断总结经验提高诊断水平，除参考有限的文献资料外，最好的方法是常和组织切片对照和集中观察同类病变涂片，对提高诊断水平常能收到事半功倍的效果。

（周志瑜）

第二章　口腔粘膜和软组织疾病

第一节　口腔粘膜病

一、基本病理改变

1. 角化过度（hyperkeratosis）　表皮角质层增厚，常伴有颗粒层、棘层相应增厚，说明真性角质增加而非角质贮留堆积，临床表现为不透明的乳白色或灰白色损害如白斑、扁平苔藓等。又称为过度正角化（orthohyperkeratosis）。

2. 角化不全（parakeratosis）　系由于角化过程不完全所致，在角质层内尚有固缩的扁平细胞核残留，常与棘细胞层水肿及固有膜炎症有关，颗粒层减少或消失。又称为副角化。

3. 角化不良（dyskeratosis）　是指个别或成团的表皮细胞未达到角质层即过早角化，以致于在棘层和基底层中发生角化。可分为：①良性角化不良，胞浆红染胞核固缩浓染，如圆体细胞、谷粒细胞；②恶性角化不良，细胞形态及核有异形性，多见于癌前病损和鳞状细胞癌内。

4. 棘层肥厚（acanthosis）　是指表皮棘细胞层数增加，数目增多，伴有上皮钉突的延长或增宽。常见于白斑。有时棘细胞数目并未增加，而是由于细胞体积增大，称假性棘细胞肥厚（pseudoacanthosis）。

5. 棘层松解（acatholysis）　是由于上皮细胞间张力原纤维及粘性物质发生变性，断裂破坏，细胞间桥溶解，细胞间失去粘连、解离，在棘层内形成裂隙或疱。此种改变见于天疱疮等病。

6. 假上皮瘤样增生（pseudoepitheliomatous）　在高度棘层肥厚的基础上，表皮不规则向下增生，可深达汗腺或小涎腺水平，颇似鳞状细胞癌，但细胞分化良好，无异形性．见于慢性肉芽肿性疾病，寻常狼疮及慢性溃疡的边缘等。

7. 乳头瘤样增生（papillomatosis）　真皮固有膜乳头不规则的向上增生高出皮肤、粘膜平面，呈不规则的乳头状突起，常伴有棘层肥厚、角化过度，上皮钉突也相应地延长，分支交织成网，见于老年疣等。

8. 疣状增生（verrucous hyperplasia）　系指表皮角化过度，颗粒层增厚，棘层肥厚和乳头瘤样增生同时存在，表皮表面宛如山峰林立，但固有膜（皮肤真皮）乳头不突出粘膜（皮肤）表面。常见于寻常疣及疣状痣等。

9. 上皮异常增生与细胞非典型性（epithelial dysplasia and atypia）　根据1978年WHO口腔癌和癌前病变研究中心提出：一些发生在癌前的病损表现出细胞向着恶性发展的改变，这种恶性改变若为个别细胞改变称为细胞的非典型性．若为多数细胞至上皮总的紊乱称为上皮异常增生。并提出诊断上皮异常增生的12条标准：①上皮基底细胞极性消失；②出现一层以上基底细胞；③在棘细胞层中有单个或成团的细胞角化；④上皮钉突呈水滴状；⑤上皮层次紊乱；⑥细胞有丝分裂增加；⑦上皮浅表1/2出现有丝分裂；⑧细胞多形性；⑨细胞核浓染；⑩核浆比例增加；⑪核仁增大；⑫细胞粘着力下降。以上的12条标准中出现的数量不定，有学者主张出现1～2条为轻度异常增生；3～4条为中度异常增生；5条以上为重度异常增生。

10. 表皮萎缩（epidermal atrophy）　表皮变薄，主要是棘细胞层萎缩，上皮钉突不明显或消失以至表皮成带状、见于萎缩性扁平苔藓、红斑狼疮等。

11. 表皮水肿（epidermal edema）　通常可分为细胞内水肿及细胞间水肿，两者常有不同程度的合并存在。

（1）细胞内水肿（intracellular edema）：主要指棘细胞内水肿，细胞体积增大，胞质变淡，较陈旧者核固缩偏于一边，呈鹰眼状。

（2）细胞间水肿（intercellular edema）：棘细胞间液体增加，使细胞间隙增宽，细胞间桥拉长而清晰可见，形似海绵，又称海绵形成（spongiosis）。

12. 网状变性（reticular degeneration）　由于

严重的细胞内水肿，使细胞膨胀破裂，残存细胞壁相互连接成网隔，最后形成多房性水疱，见于疱疹性口炎、带状疱疹等病毒性疾病。

13. 气球状变性（ballooning degeneration） 由于严重的细胞内水肿，使胞体膨大变圆呈气球状，细胞棘突松解形成表皮内水疱，游离的气球细胞核可有多个或消失。

14. 基底细胞液化变性（liguefaction degeneration） 基底细胞内水肿，轻时胞浆内出现空泡，重时基底细胞排列紊乱，溶解消失，形成裂隙或表皮下疱，见于扁平苔藓、红斑狼疮等病。

15. 疱（vesicle） 粘膜或皮肤内含有液体之裂隙而成疱，为高出粘膜，境界清楚的半圆形疱状物，小的称水疱，直径 5mm 以上的称大疱。疱液可分为浆液（水疱）、血液（血疱）及脓液（脓疱），疱壁的厚度取决于疱所在的位置，是在表皮内各层（角质层下棘层内）或表皮下（表皮与固有膜交界处），前者称棘层内疱如天疱疮，后者称基层下疱如良性粘膜类天疱疮、扁平苔藓。

16. 胶样小体（colloid bodies） 为透明蛋白小体，呈圆形或卵圆形的嗜伊红均质性物，直径约 10μm，见于表皮下部或真皮上部，对疾病无特异性，但常见于扁平苔藓和红斑狼疮，由表皮凋落细胞形成。

17. 胶原变性（collogen degeneretion） 是以胶原纤维束的凝聚并丧失其纤维性为特征，可表现为均匀一致的弱嗜伊红物质存在，其间可有残留的细胞核；胶原纤维嗜碱性变（collogen basophilic degeneration）则表现为 HE 染色失去嗜伊红性而呈灰蓝色的无定形颗粒状，也可以是不规则排列的卷曲的嗜碱性细纤维。常见于老年性角化病、红斑狼疮、退行性关节病等。

18. 纤维素样变性（fibrinoid degeneration） 纤维蛋白渗入表皮下、血管周胶原纤维内，在 HE 染色时，使受累部位呈现明亮、深嗜伊红均质性增厚，有强的折光性，见于胶原疾患，如红斑狼疮、风湿、类风湿等。

19. 淀粉样变性（amyloid degeneration） 指在组织或血管壁内出现无结构半透明的淀粉样蛋白，HE 染色为均匀一致的淡红色，其间可出现裂隙，刚果红染色呈砖红色。

20. 粘液变性（mucinous degeneration） 病变因胶原纤维束间粘蛋白沉积而致间隙增宽，纤维母细胞呈星形，HE 染色病变呈浅蓝色。

二、常见口腔粘膜病的病理改变

口腔粘膜病是指在口腔粘膜与软组织上所发生的疾病。病变类型繁多，病因复杂，既有局部因素，也有全身因素或为全身系统性疾病的表征。口腔粘膜对不同的损伤性刺激和有害因素可反应出不同的病变形态，但相同的病变形态也可由完全不同的病因所引起。口腔粘膜和皮肤都由外胚层发育而来，因此，某些口腔粘膜病常伴有皮肤损害，或某些皮肤病常伴有口腔粘膜损害。因此，对口腔粘膜病的诊断常较困难，强调病理诊断必须紧密结合临床，了解病损形态、分布、发病规律、皮肤及全身情况以及相关的实验室检查，进行全面综合分析，才有可能做出比较正确的诊断。

（一）白斑病

白斑病（leukoplakia）指口腔粘膜表面发生的白色斑块，不能被擦掉，在临床及病理上都不能被诊断为其他疾病者。目前病因不明（特发性）。对病因明确如摩擦、微电流、咬颊症、吹玻璃（乐器）等造成的白色损害，在去除病因以后常可消退，这类病损不包括在白斑病的概念之内。白斑病是最常见的粘膜白色病变，国外报道患病率随年龄的增长而增加，年轻成人不足 1%，70 岁以上增加为 4%，皆以男性突出，男与女之比为 13.5∶1，男性比女性多得多。口腔各部粘膜均可发生，但以颊、舌最多。白斑为界限清楚的乳白色或浅灰白色斑块，表面粗糙不平或平伏光滑。根据白斑防治协作组建议（1983），将白斑分为均质型和非均质型。均质型为均匀的白色病变，也可呈皱纸样或有裂纹的泡砂石样；非均质型呈颗粒（或结节）状、疣状（表面有尖头或钝头的乳头状突起）、红白斑（溃疡型）。

【病理】

口腔白斑病的组织学特点可有各种不同类型及程度的过角化存在，主要是过度正角化，少数为过度不全角化或二者兼有之。过度正角化常伴颗粒层明显，棘细胞层萎缩；过度不全角化颗粒层不明显，棘细胞层增生，多见于有真菌感染的白斑。过角化和上皮增生阻挡结缔组织血色外露，使粘膜变白增厚。基底膜界限清楚，固有膜和粘膜下层有散

在的淋巴细胞、浆细胞浸润，以上改变又称良性过角化（图 6-2-1）。

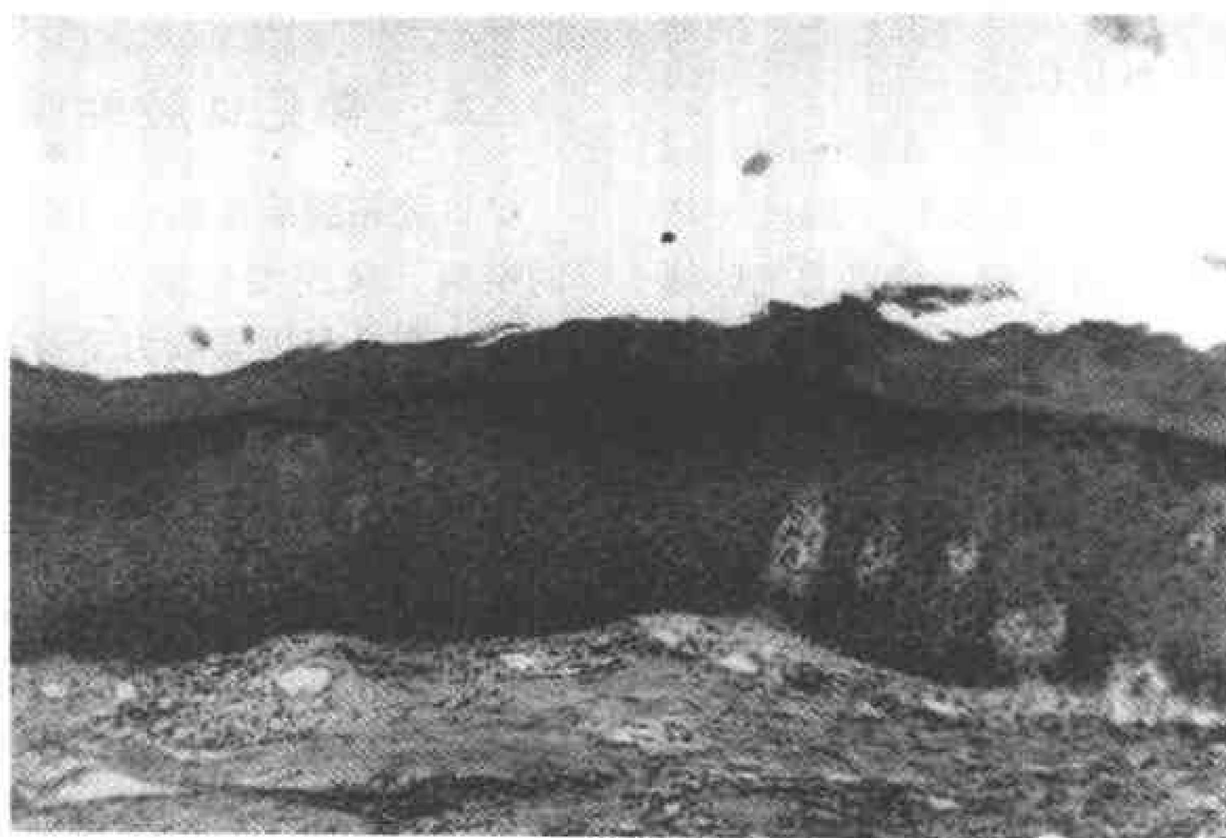


图 6-2-1 良性过角化

镜检如发现有不同程度的上皮异常增生，则具有癌变的危险性，属癌前病变。癌前病变的概念及诊断异常增生的 12 条标准详见 312 页。异常增生分Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ度，Ⅲ度（或重度）异常增生相当于原位癌。笔者认为在异常增生中核的改变最重要，如中度以上异常增生，增生多层的基底样细胞，拉长深染的核排列紧密，形似雨脚，常占据上皮厚度的 1/2～2/3 或更多，显得很突出，但有的表层可保持正常形态（图 6-2-2，图 6-2-3）。

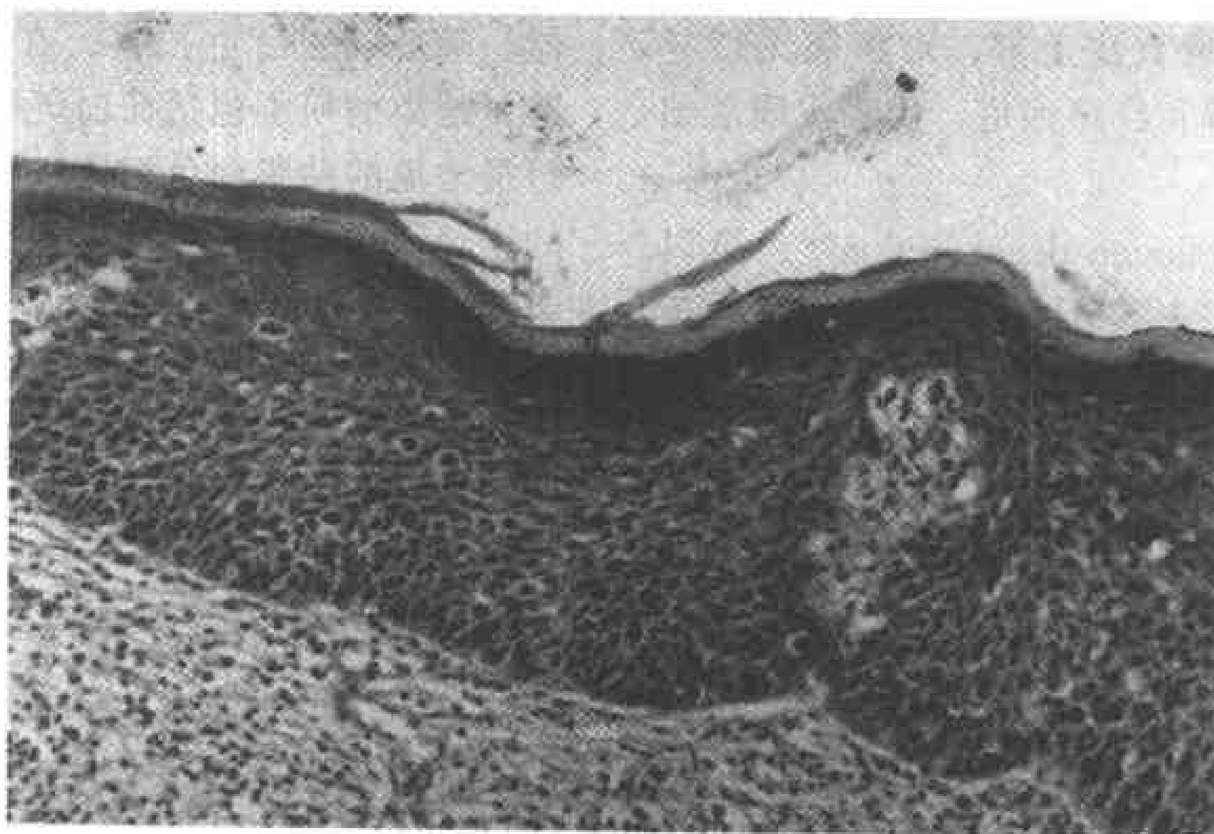


图 6-2-2 中度异常增生

关于白斑癌变的问题影响因素很多，其恶变频率文献报道很不统一，从 0.13%～36%，国内约 3%～5%，平均 4%。恶变危险性增加的可能因素有：

（1）白斑的类型：非均质型高于均质型，以兼有红白损害的糜烂型最高，颗粒型白斑尤以发生在口角联合粘膜的易发生恶变，文献报告有 60% 伴白色念珠菌感染，其恶变率约 30%，而不伴白色念珠菌感染的只有 10%；

（2）部位：据国内外资料较强调的高度危险区包括口底、舌腹和舌侧缘的 U 形区，国内尤其强调舌侧缘；

（3）习惯：如嗜烟酒者，吸烟的量和吸烟的方式（如咀嚼烟叶或用烟斗与否等），接受紫外光照

射量的多少（如唇病损）等有关；

（4）其他：如白斑存在时间，有无HPV病毒感染等皆有关系。也有认为女性和不吸烟者虽患病少见，但其恶变率却高于男性和吸烟者。

四川大学华西口腔医院统计近12年临床活检，共有白斑病248例，有Ⅰ～Ⅱ度异常增生的55例（22.18%），癌变37例（14.92%）（图6-2-4）。



图6-2-3　重度异常增生（原位癌）

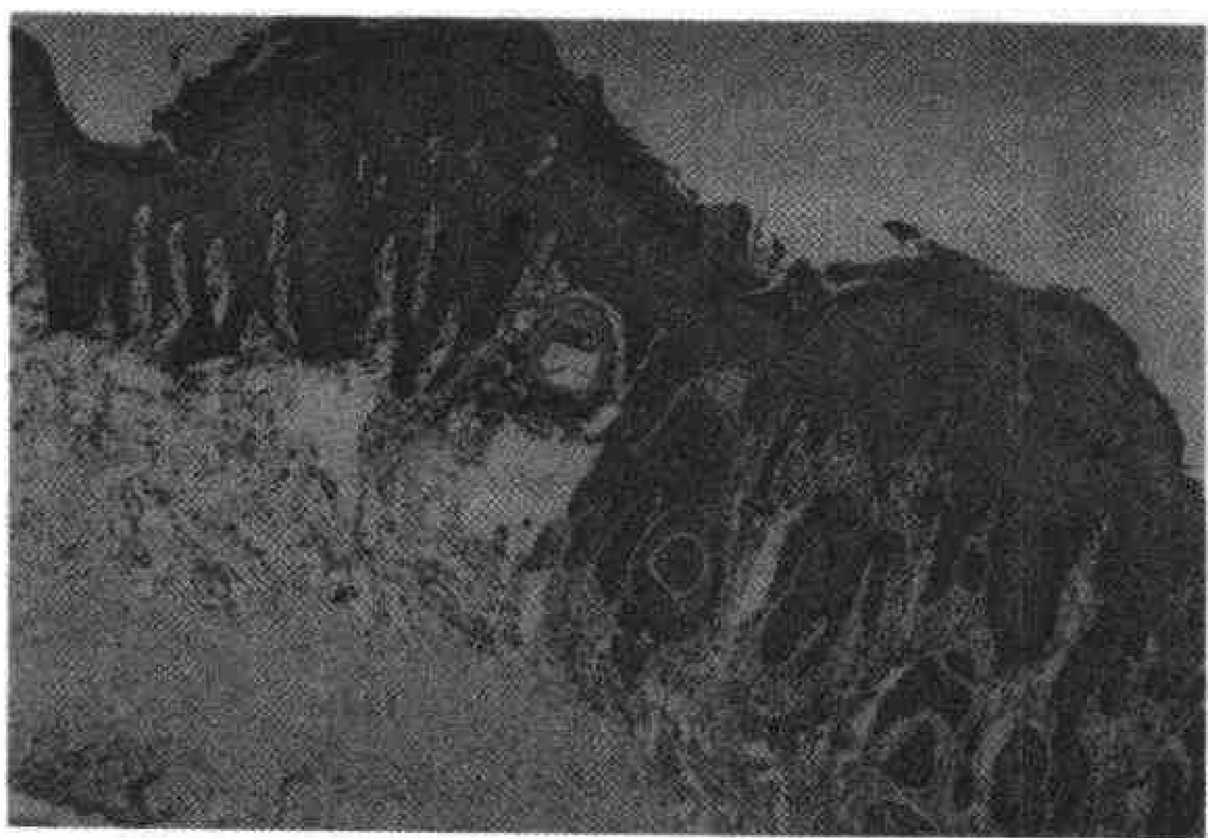
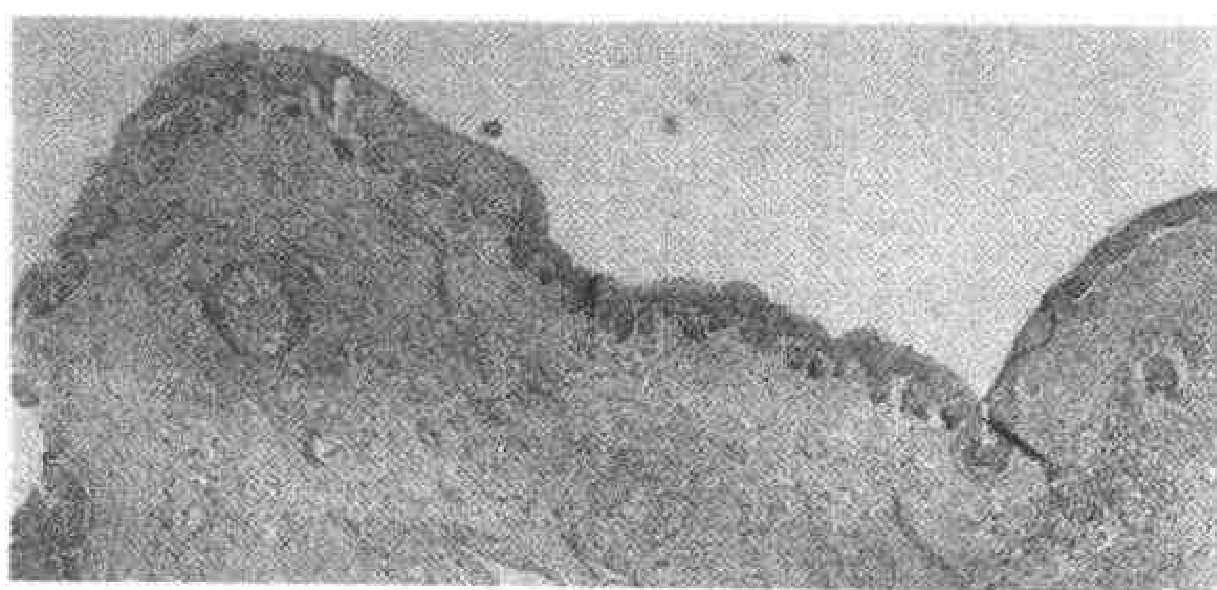
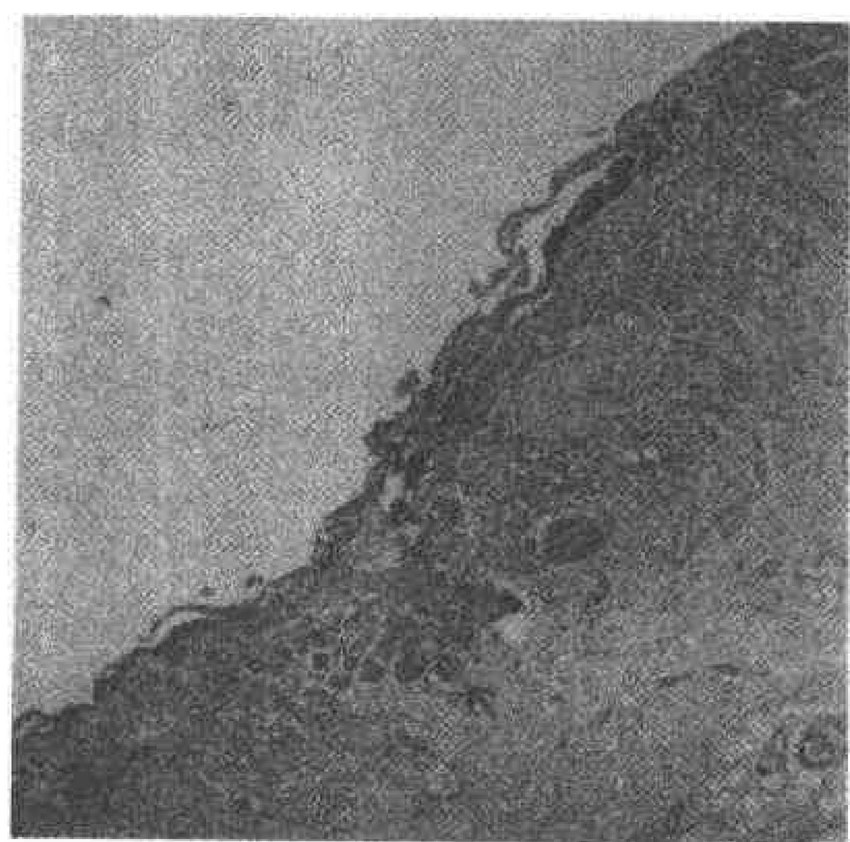


图6-2-4　白斑癌变
右侧已发展为浸润癌

【鉴别诊断】

①白色水肿，仅见于颊粘膜，对称性白色斑块，软，边界不清。镜下见表层角化不明显，增厚上皮细胞内水肿，核固缩或消失；②白色海绵状斑痣，罕见，有珍珠样白色光泽伴皱折，质软似海绵，镜下见增厚上皮细胞间水肿，间桥拉长，可形成许多小水疱；③慢性增生性念珠菌病，好发于口角联合区粘膜，有硬而白的斑块或点状白斑，色较通常白斑更白。PAS染色镜下可见白色念珠菌菌丝伸入上皮浅层，表皮内有微脓肿形成伴上皮钉突呈假上皮瘤样增生；④扁平苔藓（参见316页）；⑤盘状红斑狼疮，常为红白兼杂条纹围绕红斑或糜烂区呈放射状，可合并鼻侧及颧面部的蝴蝶斑；⑥腭烟斑，可见于吸烟者腭部，白色脐状丘疹，中央有红色小点，镜下见为小涎腺导管口粘膜鳞状化生，过角化，角质呈棕树形改变；⑦毛状白斑：见





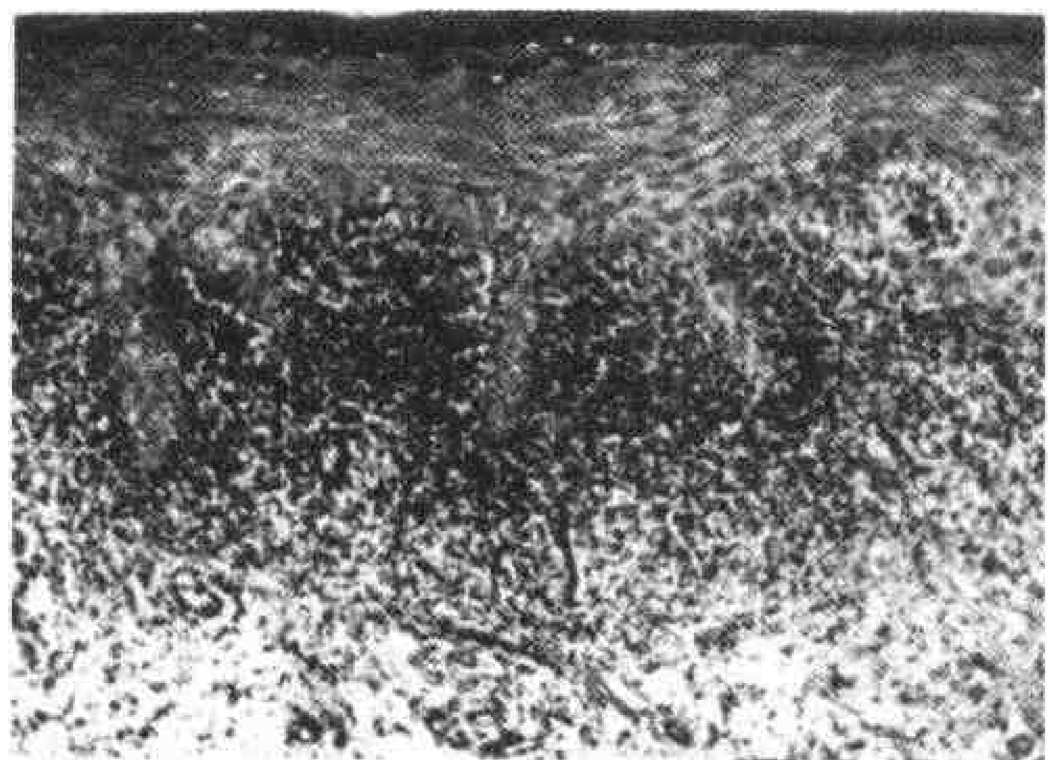


图 6-2-7　扁平苔藓
上皮钉突呈锯齿状，淋巴细胞带状浸润

【病理】

白色条纹和斑块的表层上皮过度角化或不全角化，颗粒层明显或不显，棘细胞层增生肥厚或萎缩变薄上皮钉突不规则伸长有时呈锯齿状，也有的钉突萎缩变平。基底细胞层液化变性，使细胞排列紊乱，液化明显者可形成裂隙和上皮下疱，疱破后继发感染可留下糜烂面或溃疡。紧接病损上皮的固有层结缔组织中有一致密、均匀的淋巴细胞浸润带，淋巴细胞常浸入基底细胞层，加上该层本身的液化变性，使上皮与固有层的界限不清（图 6-2-7）。若基膜增厚，结缔组织有透明样变则否。在病变活动期，可见凋落细胞形成的嗜伊红均质性胶样小体，位于乳头层、基底层或棘细胞层，对抗体、补体均呈阳性荧光反应。

注意以上典型特征多出现在具有典型临床特点的病例，非特异性慢性炎症也不能完全排除 LP，应做较长时间观察，怀疑有恶变时更应该进行活检。

电镜见，在 LP 的基底细胞内线粒体和粗面内质网肿胀，胞浆内出现空泡，桥粒和半桥粒松解变性，使基底细胞与基膜和棘细胞之间分离而出现液化间隙。

WHO 癌前病变研究中心将 LP 划入癌前状态，文献报告的恶变率为 1%～10%，Pindborg 曾观察 10 例发生癌变，多数为舌缘萎缩型 LP，他还追踪一白色网状型的典型病例，历经 8 年变成斑块型，10 年变成鳞癌。四川大学华西口腔医院近 12 年活检资料中有 LP226 例，发现异常增生 19 例（8.14%），癌变 9 例（3.98%）。有人总结其癌变规律，多为 50 岁左右中年妇女，以糜烂斑块样病损为多（萎缩＋斑块＋红斑），常有长期保守治疗的历史（图 6-2-8）。



图 6-2-8　扁平苔藓
基层下疱形成（左上）

【鉴别诊断】

①首先应和白斑鉴别，发生于舌背的斑块状 LP 与白斑比较其色较灰暗，呈圆形或卵圆形的珠光色斑，或如牛奶滴在粘膜上，白斑处较凹陷，不粗糙，因系丝状乳头萎缩所致。镜下基底细胞液化性变，固有层的淋巴细胞带状浸润等为白斑所不具

有；②直接免疫荧光对70%～95%的LP患者可发现纤维蛋白原（fibrinogen）在基底膜区连续沉积而不是免疫球蛋白，可以排除慢性盘状红斑狼疮和类天疱疮；③还应考虑到苔藓样反应及对牙科材料、种植体、药物等的过敏反应。

（四）盘状红斑狼疮

盘状红斑狼疮（discoid lupus erythematosus, DLE）是一种常见的皮肤粘膜结缔组织病。有30%的患者口腔粘膜发生损害，好发于20～40岁的女性，口腔表征可先于皮肤数周至数月。发生在颧面部鼻两侧为蝴蝶斑，初起呈红至紫色斑疹，光敏感，面上有不易脱落的鳞屑，揭去鳞屑可见扩大的毛囊口，鳞屑内面有刺状突起的角质栓，有色素增加的边缘。口腔多发于唇、颊粘膜，特征为红斑，圆形或不规则形，有糜烂、出血，在红唇部可出现鳞屑结痂。有时病损边缘轻度隆起，中央微凹陷，周缘区可有过角化的白色条纹伴毛细血管扩张。其典型的损害是斑块中心发红（萎缩），四周变白（角化），外围发红（毛细血管扩张）。

【病理】

表皮萎缩，中度过角化或不全角化，有时有角质栓形成。基底细胞液化变性，上皮与固有膜之间可形成裂隙或小水泡。固有膜浅层水肿，毛细血管扩张，淋巴细胞围绕血管周和真皮深层围绕毛囊、皮脂腺呈斑片状浸润。紧接表皮层的结缔组织胶原纤维及血管壁发生纤维素样变性，均质化，水肿断裂，嗜伊红性。基底膜增厚，PAS染色阳性，直接免疫荧光可见带状堆积的阳性物质，主要为IgG和IgA。上述变化不一定同时存在，对诊断本病有一定意义（图6-2-9）。

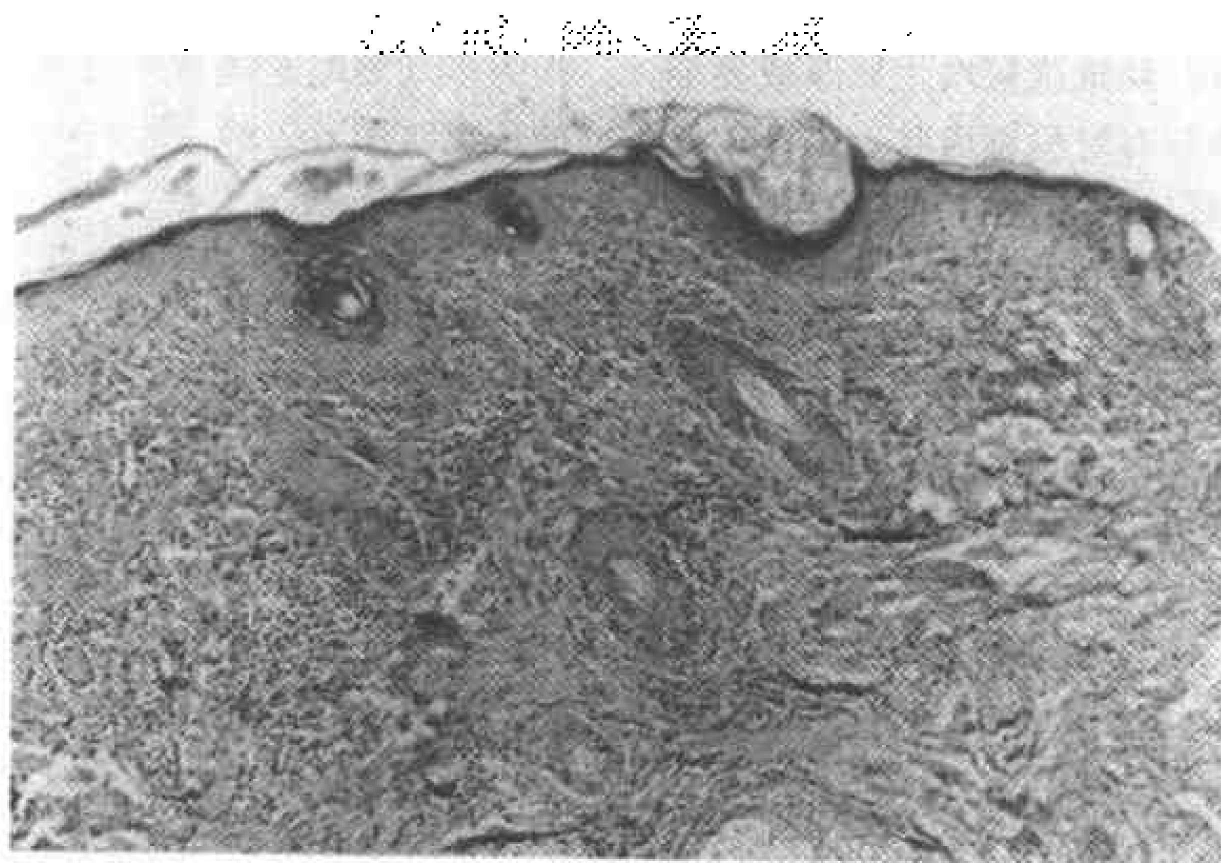


图6-2-9 盘状红斑狼疮
表皮萎缩，角质栓，淋巴细胞围绕皮肤附件斑片状浸润

（五）复发性口疮

复发性口疮（recurrent oral ulceration, ROU）同义名称有复发性阿弗他口炎（recurrent aphthous stomatitis），复发性口腔溃疡。具有周期性复发特点的口腔粘膜局限性溃疡性损害。女性患病较多，发病年龄多在10～30岁之间，根据临床特点可分为小型、大型、疱疹样三型。小型约占80%以上。好发于唇、颊、前庭沟、软腭等角化程度较差的部位，发病初期粘膜有充血发红、灼热不适，以后中央有溃疡形成，且逐渐向四周扩展为圆形或椭圆形的浅溃疡，可单发或多发，有剧痛，小型溃疡一般7～14日愈合，不留瘢痕；大型口疮又称复发性坏死性粘膜腺周围炎或腺周口疮，溃疡深大，直径可达10～30mm，深层损害小涎腺，形如弹坑状，愈合较慢，病程常愈月余，并遗留瘢痕；疱疹样型为多数大头针样的小溃疡，可达数十个，溃疡簇可融合成形状不规则的大的溃疡面，注意与疱疹型口炎鉴别。Beçet病的口腔粘膜溃疡也常呈疱疹样口疮状态，目前也有认为两者是同一疾病的不同类型。

【病理】

早期粘膜上皮水肿，为上皮细胞内及细胞间水肿，可形成上皮内疱，上皮细胞间可有白细胞浸润，以后使上皮溶解，破坏形成溃疡。或由于上皮内疱疱顶上皮脱落而形成溃疡，溃疡表面有纤维素性渗出物形成的假膜，覆盖坏死组织。溃疡面及其下方有密集的炎细胞浸润，以中性粒细胞及淋巴细胞为主。

（六）疱疹性口炎

疱疹性口炎（herpetic stomatitis，HS）常由Ⅰ型单纯疱疹病毒所引起，在口腔粘膜和口周皮肤上出现成簇的小疱疹。疱疹病毒常存在于正常人体内，当遇刺激及组织抵抗力下降时即可发病，6岁以下的儿童较易患病，表现为急性发作，有全身不适、发热、流涎、拒食等前驱症状。口腔粘膜或唇有成簇小水疱发生，水疱疱壁薄、透明，不久融合破溃，形成浅表溃疡表面有黄白色假膜覆盖。发生在唇部皮肤的成簇小水疱破后结黄痂，口腔病损一般持续10～14日消退。

【病理】

水疱是由于上皮内疱形成，即单纯疱疹病毒入侵上皮细胞使细胞内水肿，核苍白空泡状（或毛玻璃状），核内有嗜伊红性病毒小体，大小约3～8μm，胞浆均匀嗜碱，此种细胞还可以融合成多核巨细胞。疱顶常可见网状液化。在陈旧性水疱中残余细胞膜消失，使多房性水疱变为单房性。上皮下结缔组织中有水肿、血管扩张和炎细胞浸润。刮取早期水疱底部细胞涂片，巴氏染色，可见毛玻璃样核、多核合胞体及核内包涵体三种变化。

【鉴别诊断】

首先应与疱疹样口疮鉴别，后者为分散的单个小溃疡，主要分布于口腔内角化程度差的粘膜，病程反复，儿童少见。其次为三叉神经带状疱疹，水疱较大，成簇疱疹沿三叉神经分支成带状分布，不超过中线，疼痛剧烈。

（七）天疱疮

天疱疮（pemphigus）是一种少见而严重的皮肤粘膜病。皮肤天疱疮有寻常性、增殖性、落叶性及红斑性，在口腔出现表征者主要是寻常天疱疮，患者以40～70岁的中老年人居多，无明显性别差异。口腔病变常早于皮肤损害，特点是在粘膜上出现大疱，疱壁很薄，很快破裂形成糜烂面，破裂的水疱常残留灰白色疱壁，能顺利揭去大片，称周缘扩展，是天疱疮的主要临床特征。如加压或磨擦后可迅速形成水疱或蜕皮，这种现象称Nikolsky征阳性。本病病因已经免疫学诊断治疗证实属自身免疫性疾病。

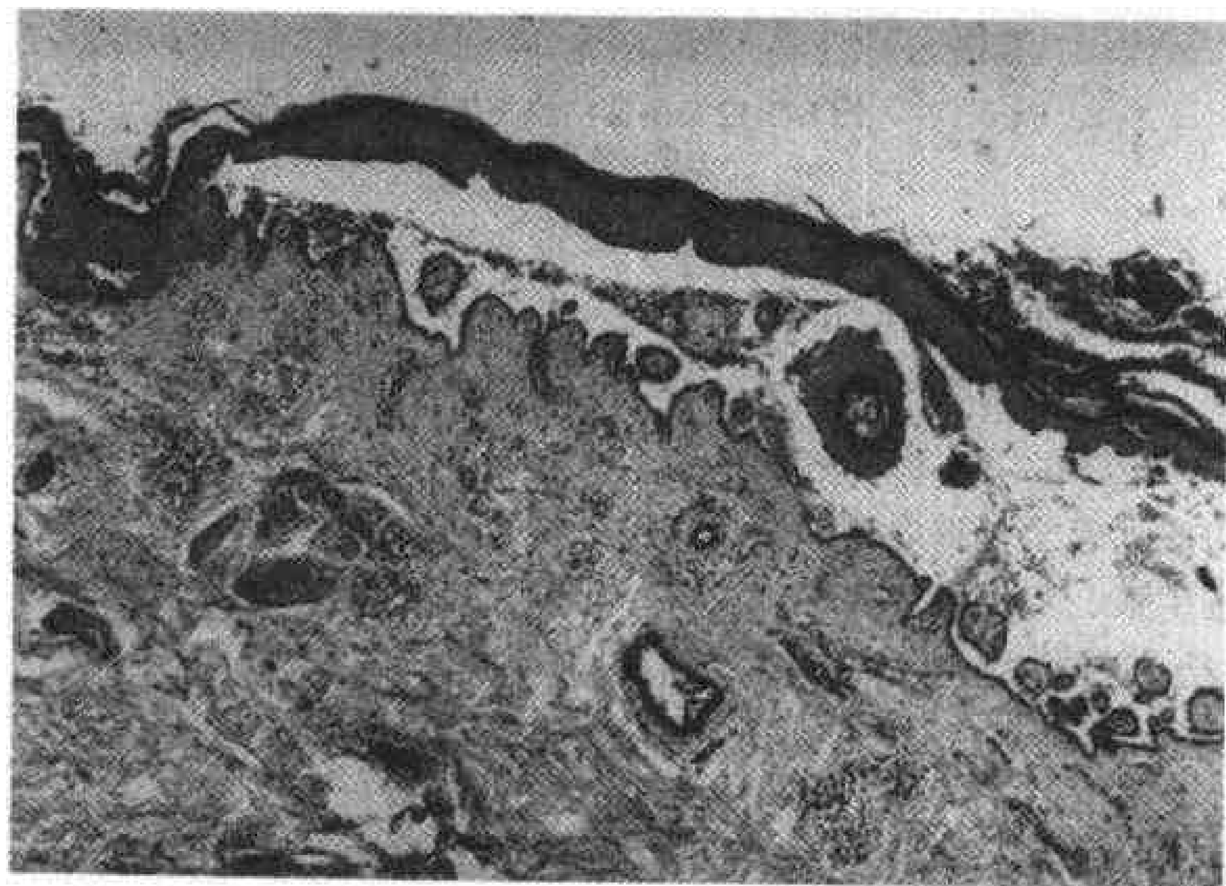


图6-2-10 胸部皮肤寻常天疱疮
疱底为增生乳头被覆基底层细胞所形成的绒毛

【病理】

本病的组织学特征为棘层松解和上皮内疱（或裂隙）形成。最初为深层棘细胞与基底细胞之间的细胞间水肿，间桥消失，而使棘细胞松

解，出现裂隙，然后裂隙扩大形成大疱，部位在基底层上方或棘层内，基底细胞仍附着于结缔组织上并向上增殖呈绒毛状乳头，乳头表面覆盖一层基底细胞（图 6-2-10）。结缔组织内可见少量炎细胞浸润，陈旧病损内嗜酸性细胞和浆细胞增多。水疱内有漂浮在内的单个或成团的松解细胞。取新鲜未破的水疱内容物涂片，以姬姆萨或苏木素伊红染色，可见这些松解的细胞棘突消失，胞体较大呈圆形，胞浆嗜碱边缘着色较深核周淡染，胞核肿胀，结构模糊或浓缩，称天疱疮细胞（Tzanck cell）。采用荧光抗体进行直接免疫荧光染色可见带荧光的抗原抗体复合物沉积在细胞间呈翠绿色鱼网状，主要为 IgG、IgA（图 6-2-11 见彩色插页）。

【鉴别诊断】

与良性粘膜类天疱疮鉴别，后者主要损害口腔粘膜和眼结膜，口腔损害最突出的为剥脱性龈病损，粘膜大疱的疱壁较厚、无周缘扩展。镜下特点见形成上皮下疱而不是棘层内疱，用 PAS 染色可见基底膜分开，上皮本身保持完好，无棘层松解。免疫荧光抗体直接参加在基底膜区域而不是上皮细胞间（图 6-2-12）。

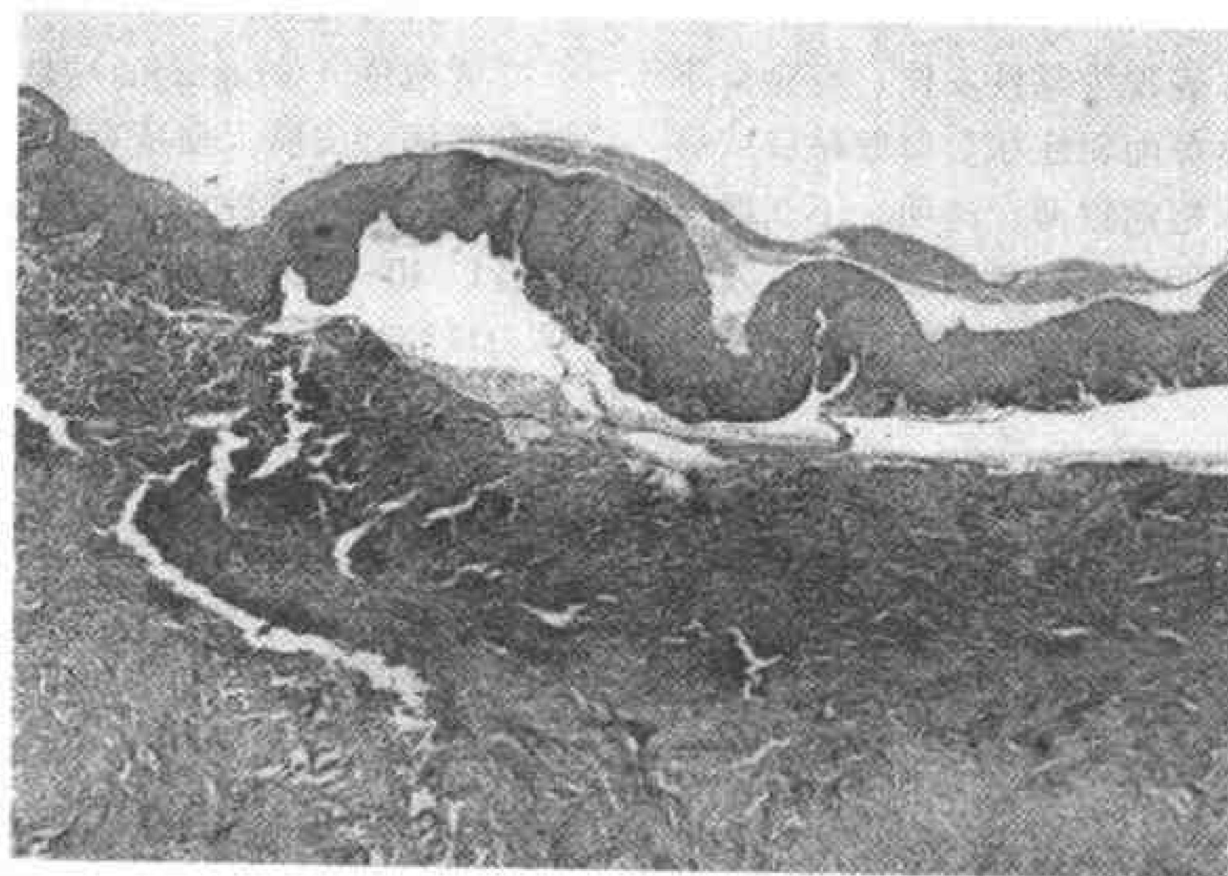


图 6-2-12 良性粘膜类天疱疮
上皮下疱形成

（八）念珠菌病

念珠菌病（candidiasis，CAN）由白色念珠菌（candida albicans）感染。此菌可寄生于正常人的口腔、阴道、消化道，但不发病。如婴幼儿营养不良，产道、奶头感染，成人患全身重度消耗性疾病或长期大量使用广谱抗生素、免疫抑制剂等皆可诱发 CAN。患者多为婴幼儿和老人。临床上将其分为急性假膜性（雪口病）、萎缩性（抗生素口炎）、慢性增生性（托牙性口炎）。

【病理】

1. 急性假膜性 CAN　又称新生儿雪口病或鹅口疮，其特征为颊、舌、腭及唇粘膜有散在白色如雪柔软的小斑点，不久即相互融合成白色绒状斑膜，状似凝乳（图 6-2-13 见彩色插页），稍用力擦掉，暴露出红色粘膜糜烂面及轻度出血。此型成人少见。

镜下见绒状斑膜，为变性坏死的上皮细胞与纤维素，大量念珠菌菌丝和孢子，孢子的直径约 4μm，有清楚的荚膜，菌丝和孢子含有大量多糖类，PAS 染色为强阳性。也可在病变处作涂片检查，轻刮斑膜白色表面，放置于载玻片上，滴加 10%的氢氧化钾（钠）溶液，加盖玻片后置显微镜下观察可见菌丝和孢子。

2. 慢性增生性 CAN　又称白斑型 CAN，可见于颊粘膜、舌背及腭部。颊粘膜病损常对称地位于口角内侧三角区，在发红充血的粘膜上有结节或颗粒状硬而白的斑点。镜下见粘膜上皮过度不全角化，棘层肥厚，假上皮瘤样增生，微脓肿形成及固有层的炎细胞浸润。与白斑病很难区别。但用 PAS 染色可见强阳性的念珠菌菌丝与上皮表面垂

直或有一定角度插入上皮外1/3的细胞间或细胞内（图6-2-14）。结节性白斑间发红区的上皮则萎缩。此型白斑常伴有上皮异常增生，是重要的癌前病变。

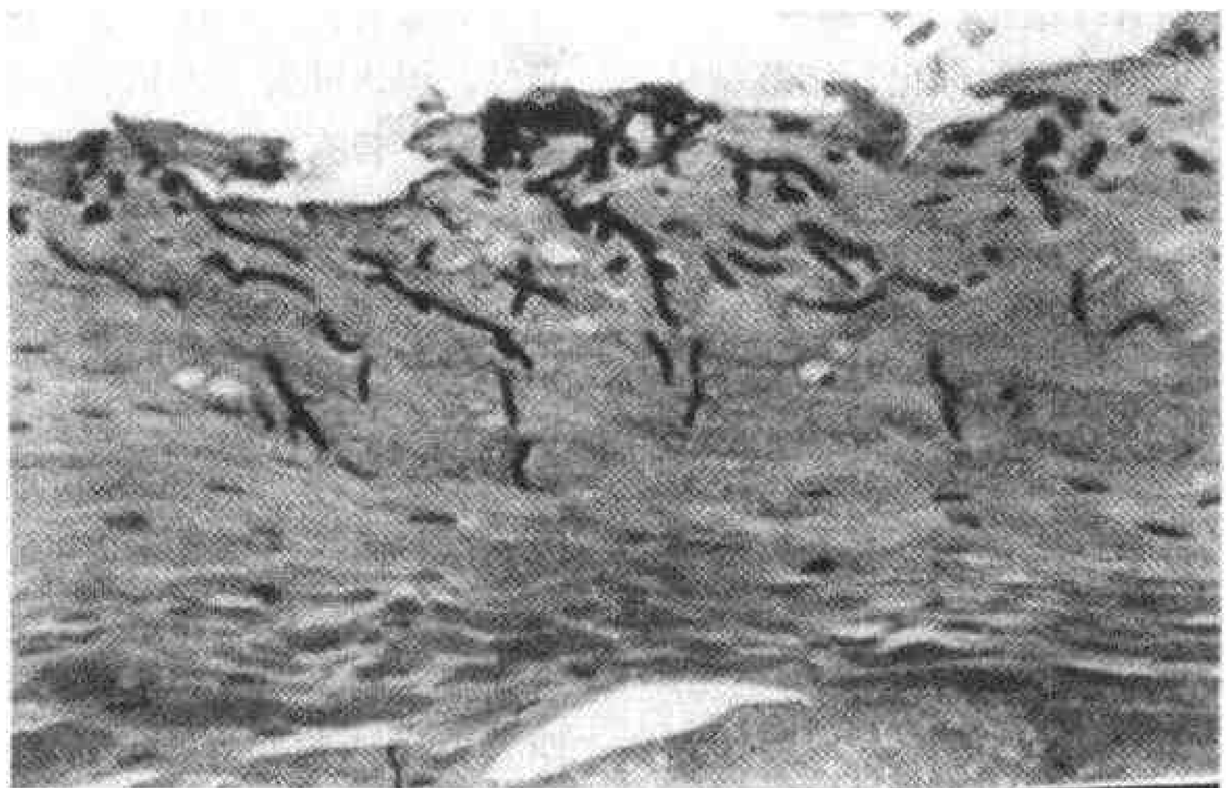


图6-2-14　慢性增生性念珠菌病（PAS染色）
念珠菌菌丝插入上皮浅层细胞间和细胞内

3. 慢性萎缩性CAN　又称托牙性口炎，病损部位常在上颌义齿接触之腭、龈粘膜，真菌在托牙基底和粘膜之间的界面繁殖，使粘膜发红水肿，常见细密圆形的小水疱，似过熟的草莓，或有黄白色假膜覆盖。托牙常有腐坏的上皮和菌丝粘附，可以刮下做培养检查。此型常伴有念珠菌性唇炎和口角炎。

（九）口腔粘膜肉芽肿性疾病

口腔粘膜肉芽肿性疾病（mucosal granulomatous conditions）是指播散性发生于口腔粘膜的肉芽肿，有时统称为口面部肉芽肿病（orofacial granulo-matosis），对这一组病的区别诊断常很困难，首先应排除结核和结节病（sarcoidosis）以及其他感染性肉芽肿性炎症反应。此外，还必须考虑到口腔克隆病（crohin disease，CD）、梅罗综合征（MRS）和过敏反应等。经排除诊断后未查出特殊原因和归属时，有人主张可诊断为"特发性（idiopathic）肉芽肿病"，如肉芽肿性唇炎。它们在临床上多数均有局部浮肿或肿块，可单发也可同时累及口面部多部位；部分病例仅局限于口面部，部分则为系统性疾病侵犯口腔时的表征。本节主要对原因不明，镜下有非干酪性类上皮细胞肉芽肿形成的疾病进行讨论。

梅罗综合征

梅罗综合征（melkersson-osenthal syndrome，MRS）不常见，原因不明，典型的临床表现是反复发作的唇面部肿胀，面神经麻痹和沟纹舌，有时有家族史，常见于女性，20岁内发病。1945年Miescher报告了只有唇的反复肿胀（巨唇）病例，镜检有非干酪性类上皮细胞肉芽肿，命名为肉芽肿性唇炎（cheilitis granulomatosum，CG）。以后有人发现MRS的组织病理学特征与CG完全相同，根据大量的观察结果，目前被多数学者公认MRS和CG是一种疾病，CG是MRS的不全型表现。两病的主要症状都是唇面部肿胀，早期有反复发作，晚期为持续性唇肿大、外翻、纵裂、眼睑水肿、面瘫、舌裂、口周丘疹及疱疹。其次为龈红肿、颊粘膜肥厚形成皱襞或粘膜赘、口腔溃疡等，腭、舌病损少见。其他有面神经受损体征以及味觉障碍、流涎等。

【病理】

MRS初期为组织水肿，肉芽肿随后出现，似有清楚的两个阶段，肉芽肿存在时间短暂，出现的位置也不全在肿胀粘膜，故常只有1/2的患者才能发现，致有人将其分为两型：

（1）结节型：镜下有类上皮细胞形成的肉芽肿，无干酪坏死，上皮样细胞团的大小数量很不一致，多数偏小、略圆，位于淋巴细胞或浆细胞套的包围中，血管壁常增厚。

（2）非结节型（淋巴水肿型）：镜下不见类上

皮细胞肉芽肿而是间质炎症，血管、淋巴管扩张增厚，炎细胞围绕血管周围浸润，胶原肿胀弯曲融合和断裂，基质水肿，晚期有纤维化。

免疫组织化学染色可用溶菌酶标记，结节型呈阳性，非结节型为阴性，说明前者具有强的吞噬功能。免疫标记淋巴细胞以 T_4（辅助细胞）居多，说明肉芽肿是免疫反应增强的表现。

本病病因不明，学者们推测与食物和某些不明的抗原物质所激发的过敏反应以及口内慢性感染病灶、过敏史、家族史有关。

注意和荨麻疹、肉样瘤、克隆病、异物反应等鉴别。

结节病

结节病（sarcoidosis，SAR）又称肉样瘤，是全身性多脏器的肉芽肿性疾病。罹患青、中年人，最常侵犯纵隔及颈淋巴结，在口腔常累及涎腺、牙龈、唇，也有很少数病例为播散性的口腔粘膜肉芽肿，受累粘膜出现红斑样结节。受累牙龈出现凹凸不平的增生性龈炎，类似克隆病的龈病损。侵犯牙槽骨为多囊性骨质破坏、牙松动。腮腺病变多为双侧性，腺体肿大、发热、口干、面瘫，常伴眼的葡萄膜炎，若有泪腺和大小涎腺受累则十分类似舍格伦综合征（sjögren syndrome）。

【病理】

典型病损为较小的非干酪性肉芽肿，由大量上皮样细胞，少量淋巴细胞和浆细胞构成的结节（图 6-2-15），结节内可见或不见多核巨细胞，巨细胞内偶见包涵体称肖曼小体（Schaumann bodies），为红染、圆形呈层板样结构，有时可见星状小体，位居细胞一侧，用磷钨酸苏木素染成褐红色。病变晚期上皮样细胞变性、纤维化及玻璃样变、结节缩小。在诊断中主要应和结核鉴别，后者结节内常有干酪坏死，结节周围有大量淋巴细胞浸润，结核菌素试验阳性。

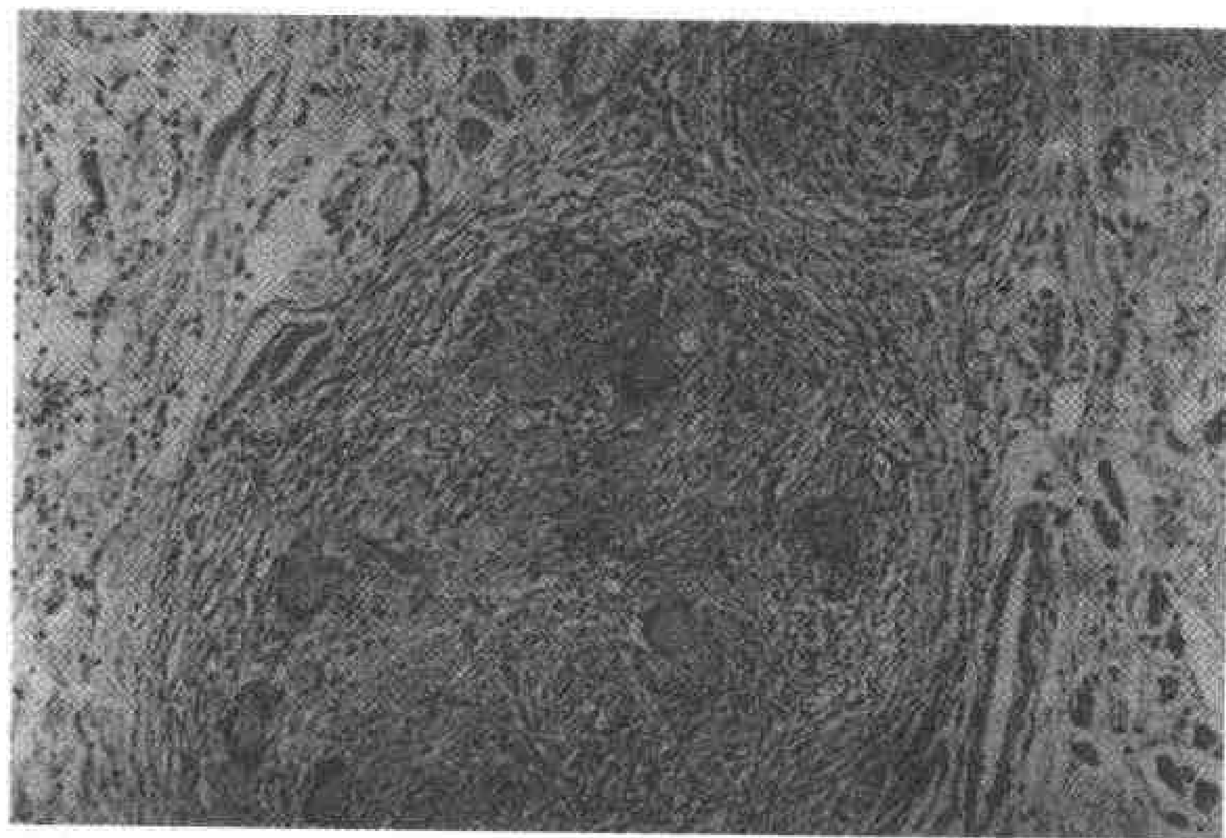


图 6-2-15 非干酪性肉芽肿

口腔克隆病（crohn disease，CD）

1932 年 Crohn 等人首先报告此病。此病可累及全消化道及皮肤。大约有 20% 的患者出现口腔表征，相反，有 10% 的口腔粘膜肉芽肿病患者在肠上有 CD 存在。也有少数病例口腔病变比肠病先发生，其时间差约在两年内。口腔 CD 的表现为唇面部肿胀，唇、颊粘膜增厚赘生，出现鹅卵石样外观，增生上皮边缘和颊沟可出现复发性的线形溃疡，牙龈常表现为颗粒状增生，伴有胃肠道症状如腹痛、腹泻等。

【病理】

粘膜下淋巴细胞灶性聚集，血管周淋巴浸润，偶见肉芽肿性淋巴结炎，也有淋巴水肿型改变等表现与口面部肉芽肿和 MRS 完全一样。围绕小涎腺导管发生的肉芽肿性炎症是近来报告的 CD 区别于口面部肉芽肿的特点，结合直肠镜检或活检可帮助诊断。

（十）舌淀粉样变性病

淀粉样变性病（aminoidosis，AO）为少见的代谢性疾病，以淀粉样蛋白沉积于组织和器官为特

征。可分为原发性和继发性两大类。继发性常继发于结核、麻疹、慢性化脓性感染，免疫性疾病如类风湿、骨髓瘤、霍奇金病等；原发性又称特发性（idiopathic）淀粉样变性病，主要侵犯间叶组织、血管壁、心脏、肌肉、胃肠道等。原发和继发性病的淀粉样蛋白的类型也不相同，前者含有免疫球蛋白轻链称淀粉样轻链蛋白，后者则为来源不明的非免疫球蛋白型。在口腔最常受累的部位为舌，有多发性实质性结节或弥漫沉积所致的舌肿大（巨舌症），变硬，舌缘有齿压迹，活动受限，颊粘膜变硬。血管受侵常引起红细胞外溢，出血为其主要表现，致粘膜、皮肤常出现瘀点、瘀斑、血疱、水疱和继发性溃疡。涎腺受累出现口腔干燥，颌下、颏下淋巴结亦可受累肿大。

笔者曾报告 14 例口腔颌面部的淀粉样变性病，受损部位：舌 12 例、颊 6 例、唇 2 例、颌下腺及颌下、颏下淋巴结 6 例。部分病人分别在口周、眶周、颈胸皮肤和睑结膜出现瘀斑（点）、血疱等。

【病理】

HE 染色在病变粘膜的固有层和粘膜下层，血管周有均质无定形粉红色淀粉样蛋白沉积，可使血管壁增厚，有时围绕管腔呈团块状（图 6-2-16a 见彩色插页），浸润舌肌及间质呈片、索状挤压肌束，使有不同程度的萎缩或消失，在颊粘膜脂肪组织内的沉积物犹如细胞间的粘合质将脂肪细胞嵌合。此外，有时舌组织水肿明显，在淀粉样沉积物中出现小的积水腔隙，易误诊为淋巴管瘤。若取瘀斑皮肤检查，可在真皮内见到出血性裂隙和血疱、表皮萎缩，皮肤附件呈孤岛状困于沉积物中。淀粉样蛋白用特殊染色可与玻璃样变性区别：刚果红染色呈砖红色（图 6-2-16b 见彩色插页），偏光显微镜观察可发绿色兼杂黄绿色双折射，用硫黄素 T（thioflavine T）染色，在荧光显微镜下可发生黄绿色荧光，PAS 染色呈阳性反应，对甲基紫染色有异染性。取结节性沉积物送电镜检查可见到毛毡样的原纤维。为鉴别淀粉样蛋白的类型（原发和继发），可采用高锰酸甲氧化加刚果红染色，结果显示淀粉样轻链蛋白仍呈砖红色，而非免疫球蛋白型则失色。也可作免疫球蛋白轻链 λ、κ 的免疫组化染色，原发性 AO 为阳性且多数是 λ 阳性。

（十一）口腔粘膜下纤维化

口腔粘膜下纤维化（oral submucous fibrosis, OSF.）是一种隐匿的慢性疾病，可使口腔粘膜的任何部位受损，偶可延伸到咽部和食管。早期有上皮炎症反应，口腔有烧灼感，可出现疱，疱破后形成溃疡，疼痛、口干、味觉减退。后期张口困难，不能吹口哨和吹灭蜡烛，口腔粘膜变白，触诊发硬或可触及纤维条索。

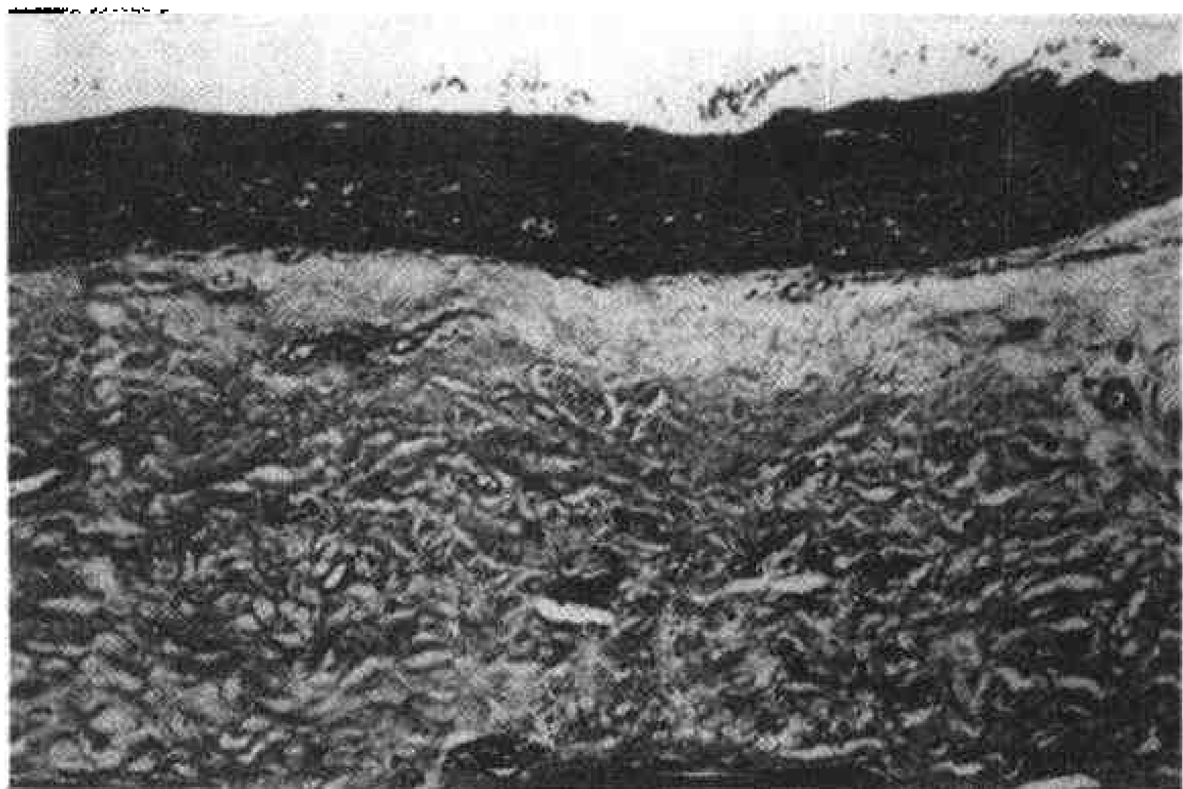


图 6-2-17 口腔粘膜下纤维化
上皮钉突消失，下方胶原纤维增生玻变

OSF 主要发生在印度，我国湖南等部分地区也有发生，病因不清，有人认为是对咀嚼槟榔产生的过敏反应。此外，食辣椒、缺乏 B 族维生素和蛋白质，也可能与发病有关。

【病理】

主要变化为结缔组织纤维变性，早期有炎症反

应，血管扩张充血，大量嗜酸性和中性粒细胞浸润，胶原纤维水肿破坏伴淋巴、浆细胞浸润，以后紧接上皮下方有玻璃样变的胶原纤维带，晚期发展为全部胶原纤维玻璃样变，使口腔粘膜变硬，张口和咀嚼困难，血管腔狭窄或闭塞，被覆上皮萎缩（图 6-2-17），对致癌因子敏感，属于癌前状态。

（十二）粘膜良性淋巴组织增生病

粘膜良性淋巴组织增生病（benign lymphoadenosis of mucosa，BLM）是一种反应性增生病变，主要临床表现为唇颊粘膜的糜烂性红斑，也可发生在腭、舌及龈颊沟等处多部位发病，下唇病变又称淋巴滤泡性唇炎。BLM 可反复发作，使唇肿胀、干裂出血或出现糜烂结痂、发痒等，与盘状红斑狼疮和糜烂型扁平苔藓很难区别。也可表现为在发红粘膜上有多个结节状突起，较软，无破溃及糜烂，亦可发生在头面部皮肤。陈斌等复习 1998 年前国内文献共有 131 例：唇部 79 例，颊部 26 例。有人认为本病是一种 B 淋巴细胞介导的增殖性局部体液免疫反应性疾病。

【病理】

镜下见粘膜固有层或粘膜下层有淋巴滤泡形成，滤泡间伴混合性淋巴、浆细胞、组织细胞、嗜酸性和中性粒细胞浸润，以小圆成熟淋巴细胞为主（图 6-2-18），组织细胞内含圆形、大小不一的多色体可与滤泡性淋巴瘤区别。血管扩张充血，内皮细胞增生，有时可见透明血栓。

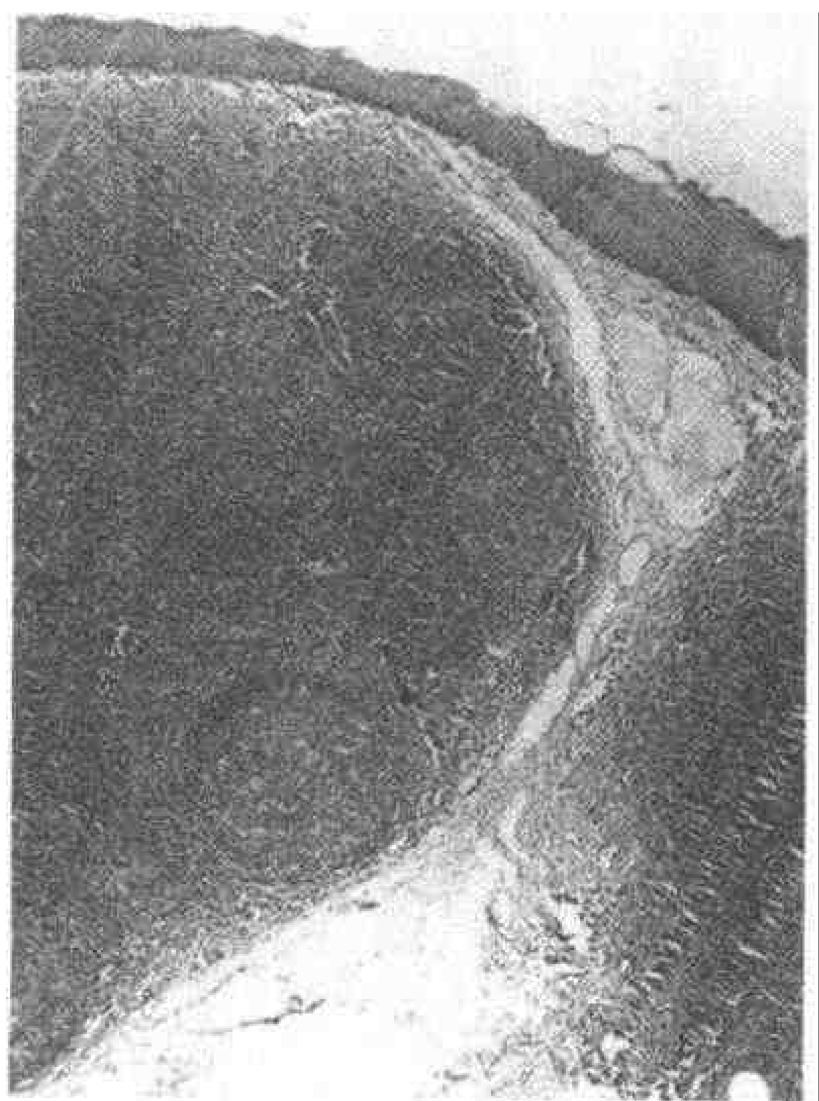


图 6-2-18 唇粘膜固有层增生的淋巴滤泡和细胞浸润

（十三）艾滋病的口腔表征

艾滋病即获得性免疫缺陷综合征（acquired immunodeficiency sydrome，AIDS）它主要由人免疫缺陷病毒（human immunodeficiency virus，HIV）感染所致。常在感染后三个月血中产生抗体，少数患者可在此期内出现急性症状如发热，皮肤发红，咽喉痛，颊、腭粘膜红斑等。多数病人约经 3～5 年后才出现明显症状直到致死性结局。约有 75% 的患者出现口面部病损，分述如下：

1. 念珠菌病　为最常见的口腔表征，约占 AIDS 患者的 70%，占死亡病例的 100%。表现有假膜和红斑出现。假膜型念珠菌病为白色或黄色斑块，可累及口腔粘膜的任何部分，但多见于腭、颊、唇和舌背；红斑型病损常出现在腭和舌背，在舌背者伴随丝状乳头消失的中央菱形舌炎；增生型常累及颊，表现为坚实的白斑或在红色粘膜上出现小点状白斑。

2. 龈炎和牙周炎　游离龈呈一条火红色带，有自发或刺激性出血。坏死性溃疡性龈口炎持续存在。由于 HIV 感染改变龈沟菌群，使其致病性增强，同时产生进展迅速的重型牙周炎，硬组织丧失快。

3. 毛状白斑　最常见于舌侧缘，有高起的白色皱褶，呈波浪形和毛绒状。镜下见棘细胞层明显增生，表面为过度不全角化形成的刺状突起，紧接下方的棘细胞层有肿大的气球细胞带，部分有小而深染的核和核周空泡，又称凹空细胞（koilocytes），这些肿胀细胞经原位杂交等技术证实含 EB 病毒（epstein-barr virus），EB 病毒为致病的直接原因。毛状白斑常出现在 AIDS 患者的晚期，是免疫力减低的指标之一。

4. Kaposis 肉瘤（KS）　KS 是与 HIV 感染有关的最常见肿瘤，在 AIDS 患者中约 1/4 的人发病，男与女之比为 20:1。临床表现在皮肤或粘膜表面出现单一或多发性病损。在皮肤呈斑点、丘疹或结节状，粉红、红或紫红色，随时间增长色变暗和增大，鼻尖是面部最常受累的部位；口腔粘膜常见于腭和牙龈，舌较少见，呈蓝、红或黑色丘疹，

稍后色变暗高起并溃烂，除溃疡外一般无痛。病理所见，KS早期由增生的内皮细胞、裂隙样血管腔、外渗红细胞、含铁血黄素和炎细胞构成，只有少数非典型梭形细胞混杂其间。此期病变不易和肉芽组织血管瘤和脓性肉芽肿鉴别。在后阶段血管减少，间质增生的非典型梭形细胞和肥胖的多边形细胞很突出，核分裂增加，中央可出现坏死。

5．其他　在AIDS患者中口腔非霍奇金淋巴瘤、鳞状细胞癌的发病增高；特发性血小板紫癜、黑色素沉着皆可出现在口腔粘膜；类似阿弗他的非典型性溃疡亦可发生，特别在口咽部。机制不明。

第二节　表皮肿瘤及相关病变

（一）鳞状细胞乳头瘤

鳞状细胞乳头瘤（squamous cell papilloma，SCP）是口腔粘膜常见的良性病变，主要由乳头瘤病毒（HPV），6型和（或）2型，16型混合感染所致，非新生物，生长缓慢，有自限性，发病年龄广泛，常见部位为唇、腭、龈和舌腹的孤立性病损，可为数毫米至数厘米，有蒂或无蒂，呈乳头状或菜花样结节，质硬、白色或粉红色取决于角化程度。



图6-2-19　鳞状细胞乳头瘤

【病理】

鳞状上皮呈乳头状增生，乳头内有细的纤维血管轴心支撑，表层上皮过角化，核分裂偶见于基底层，无上皮异常增生，尚未见有恶性变报告，不属癌前病变（图6-2-19）。

病毒性疣很少发生在口腔粘膜，若有的话常由手指和嘴唇自体接种。镜下见上皮钉突向病变中心倾斜，在棘层上1/3内可见空泡细胞，空泡细胞的核或胞浆内有病毒包涵体。此外，尖锐湿疣也可发生在口腔粘膜。

（二）癌前病变和癌前状态

根据一些学者提出的概念：癌前病变（premalignant lesions）是指局部组织出现癌的危险性，在形态学上有改变，即具有恶变的潜在可能性的良性病变；癌前状态（premalignant condition）是总体说某种病发生癌的危险性增加，对此划分现在看来无多大必要。如原认为扁平苔藓属癌前状态，但在临床上仍是通过选择可疑的局部病变作活体组织检查确定其有无癌前改变。因此，新近有学者主张对恶性前的改变，统称为口腔癌前病变。最常见的口腔癌前病变（包括临床表现和病因），见表6-2-1。

（三）口腔粘膜原位癌

口腔粘膜原位癌（carcinoma in situ），是指癌变仅见于粘膜上皮层内，尚未浸润到粘膜固有层或粘膜下层，也可认为是重度异常增生。以往对子宫颈的原位癌研究得最多，认为子宫颈几乎所有浸润癌皆由原位癌发展来，对宫颈原位癌的诊断，要求必须表现出严重异常增生累及上皮厚度的全层。而对口腔粘膜的原位癌则不完全是这样，有学者指出其表层上皮常表现出分化成熟的特征。笔者认为根据WHO关于异常增生的12条标准，严格掌握出现5条以上的病变（尤其是核的改变），适当参考受累上皮厚度作出诊断（详见312页）。正确识别癌前病变及原位癌是防止癌肿发生发展及早期诊断的重要环节。

口腔粘膜原位癌常见于老年男性患者，可发生在龈、腭、舌、口底、颊和唇部，临床表现为红斑、白斑或为外观正常的粘膜，可随时间增长发展为浸润癌，但也可逆转为正常粘膜。有学者认为原位癌是侧向发展的上皮内癌，不

易浸润、不转移，与子宫颈癌比较，口腔原位癌自然消退者极少，转变为浸润癌的危险性大，且转变期短。但对口腔原位癌的自然历史还不是很清楚。

表 6-2-1 口腔癌前病变（Atter Speight and Morgan 1993）

癌前病变	主要临床特征	病因
1. 红斑（增殖性红斑）	扁平红色斑或斑块	嗜烟酒
2. 粘膜下纤维化	粘膜苍白，纤维化，不能活动，伴点状均质性白斑	吸槟榔叶制的烟或咀嚼槟榔
3. 白斑（点状/结节状）	结节性斑块或红、白间杂区	嗜烟、酒、白色念珠菌感染
4. 增生性疣状白斑	多灶性白斑、病史长，常通过扁平，结节和疣的阶段发展为浸润癌	嗜烟、酒
5. 舌下过角化	口底、舌腹白斑，常广泛扩展	嗜烟、酒
6. 日光性过角化	在弹性组织变性背景上有痂壳或裂隙样病变	
7. 扁平苔藓	在发生癌的危险区或不常见部位的斑状糜烂病损	不明
8. 盘状红斑狼疮	糜烂和慢性溃疡，特别好发于下唇的红唇缘	不明
9. 慢性增生性白色念珠菌病	白色或红色斑点或白斑	白色念珠菌感染、铁或维生素 B_{12} 缺乏
10. 免疫抑制性非典型性病	特别是肾移植所致的粘膜异常，尤其是唇部	
11. 梅毒性白斑	舌腹和萎缩发光粘膜上出现白斑	三期梅毒

（四）鳞状细胞癌

鳞状细胞癌（squamous cell carcinoma，SCC）是口腔粘膜最常见的恶性肿瘤，占口腔恶性肿瘤的80%以上，男性的发生率约为女性的2～6倍，高发年龄为40～60岁。口腔SCC的好发部位在不同的国家和地区也有很大差异。如在英国好发部位为唇、舌粘膜，而印度以颊部最常见。在我国以舌、颊、牙龈、腭粘膜癌和上颌窦癌等常见，面据北大、复旦、川大华西等六所院校口腔病理科活检统计以舌鳞癌最多，其次为牙龈癌，再次为颊、唇、口底等部位。

【临床表现及生物学行为】

早期病损无症状，表现为白斑、红斑或无痛性小溃疡，逐渐生长成有较宽基底的外生性团块，表面呈结节状或菜花状伴出血坏死，也可为弹坑样溃疡，边缘高起外翻，疡底凹凸不平，疼痛，深层固定。发生在口腔前份的癌，特别是下唇癌生长缓慢常较口腔后份癌分化高，晚期才发生转移至颏下、颌下淋巴结，上唇癌很少，转移较早，预后较差；舌癌常位于舌腹侧缘，直接浸润至舌肌深层，由于舌活动频繁，血液及淋巴循环丰富，易转移至颌下、颈深中淋巴结，预后不良，5年存活率约30%～40%；口底癌常位于前份，可为外生性或线形裂隙、溃疡，常扩展至临近的舌、牙龈、颌骨，易早期转移至颌下和颈深上淋巴结，靠近中线病损可发生双侧转移；颊癌以近口角联合处较多，和大量抽烟、慢性增生性白色念珠菌病的关系密切，常转移到颌下淋巴结；牙龈癌常发生在下颌后份，疼痛肿胀明显，邻近牙松动，较早浸润牙槽骨为其特征；口腔鳞癌发生在硬腭的少见。

【病理】

镜下见肿瘤上皮细胞突破基底膜成分支状条索或分离的岛状增生，称为癌巢，向深层结缔组织浸润生长，癌巢外周相当于基底细胞，中心部分可出现层状角化物，称角化珠（癌珠）。但由于增生分化的程度不同，组织形态变化多端，恶性程度各异，一般认为快速而异常增生的特征是核的多形性、染色质过多、核分裂象多。分化的特征是细胞间桥的存在和角蛋白的产生。根据这些形态特征可对鳞癌进行分级，如Broder按未分化癌细胞所占比例分为四级，WHO（1971）将口腔SCC分为三级。高分化SCC细胞形态接近正常鳞状上皮，异形程度轻，核分裂少见，癌巢由棘细胞和1～2层基底样细胞围绕构成，细胞间桥明显，角化珠多，相当于WHO的Ⅰ级SCC（图6-2-20）；分化较差的SCC角化珠很少或偶见单个细胞角化，细胞间桥不明显，核中度异形，核分裂易见，偶见病理性（非典型性）核分裂，相当于WHO的Ⅱ级SCC（图6-2-21）；低分化或间变性肿瘤，癌细胞更不规则，几乎认不出鳞状细胞特征，核分裂象增多，非典型性核分裂易见，单核或多核瘤巨细胞常见，相当于WHO的Ⅲ级SCC（图6-2-22）。

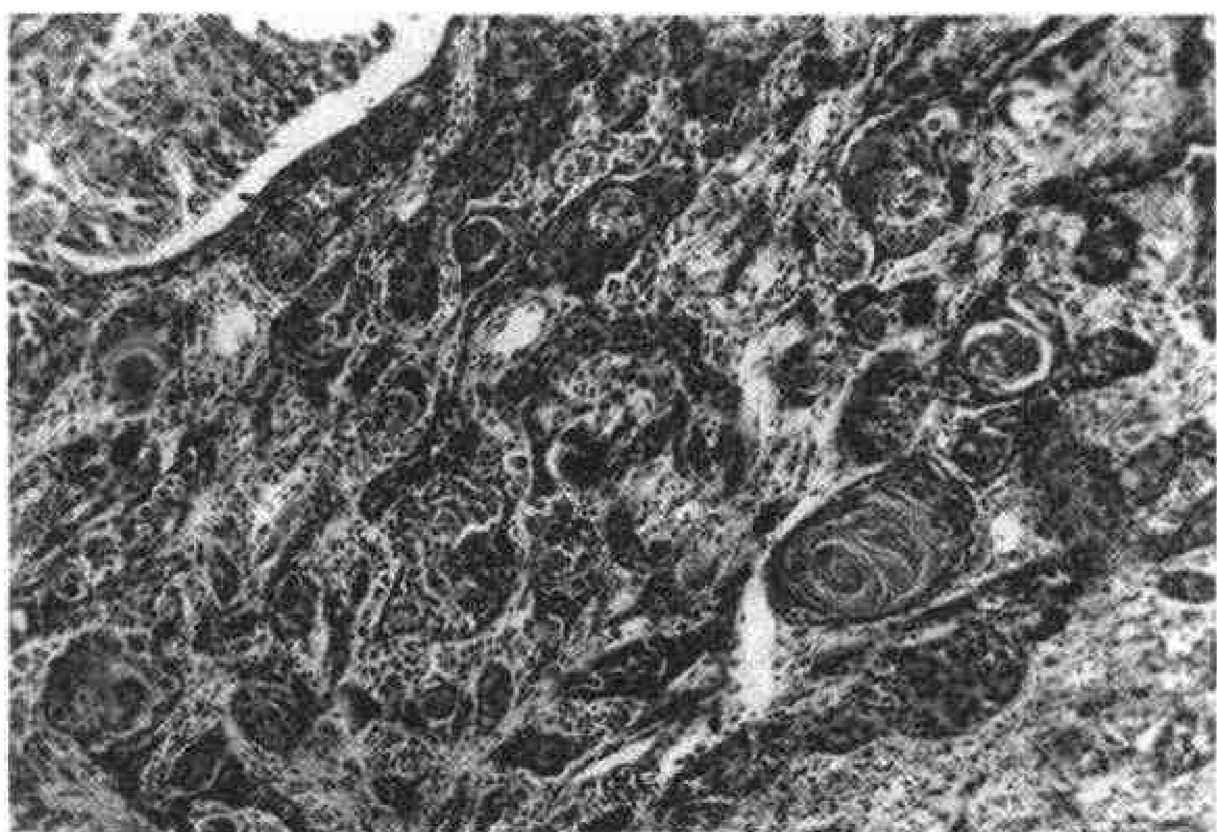


图 6-2-20　鳞状细胞癌（Ⅰ级）

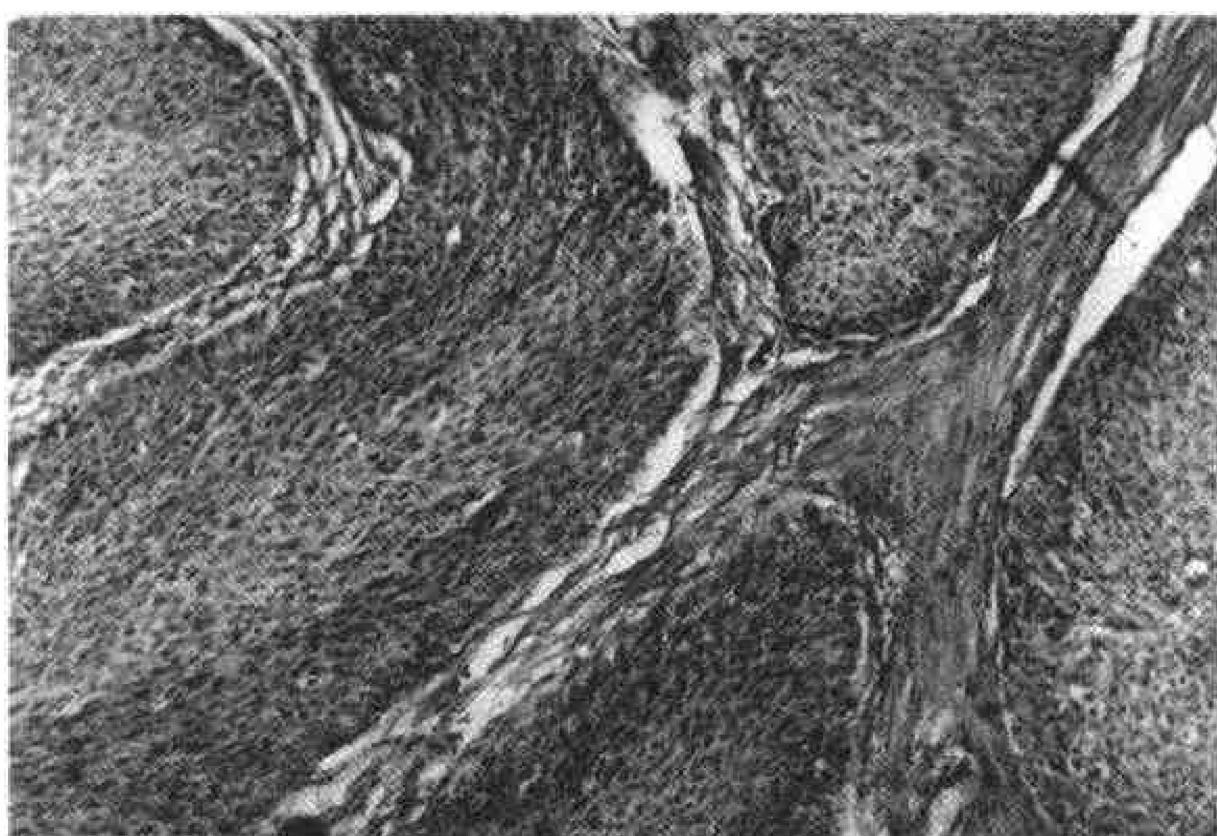
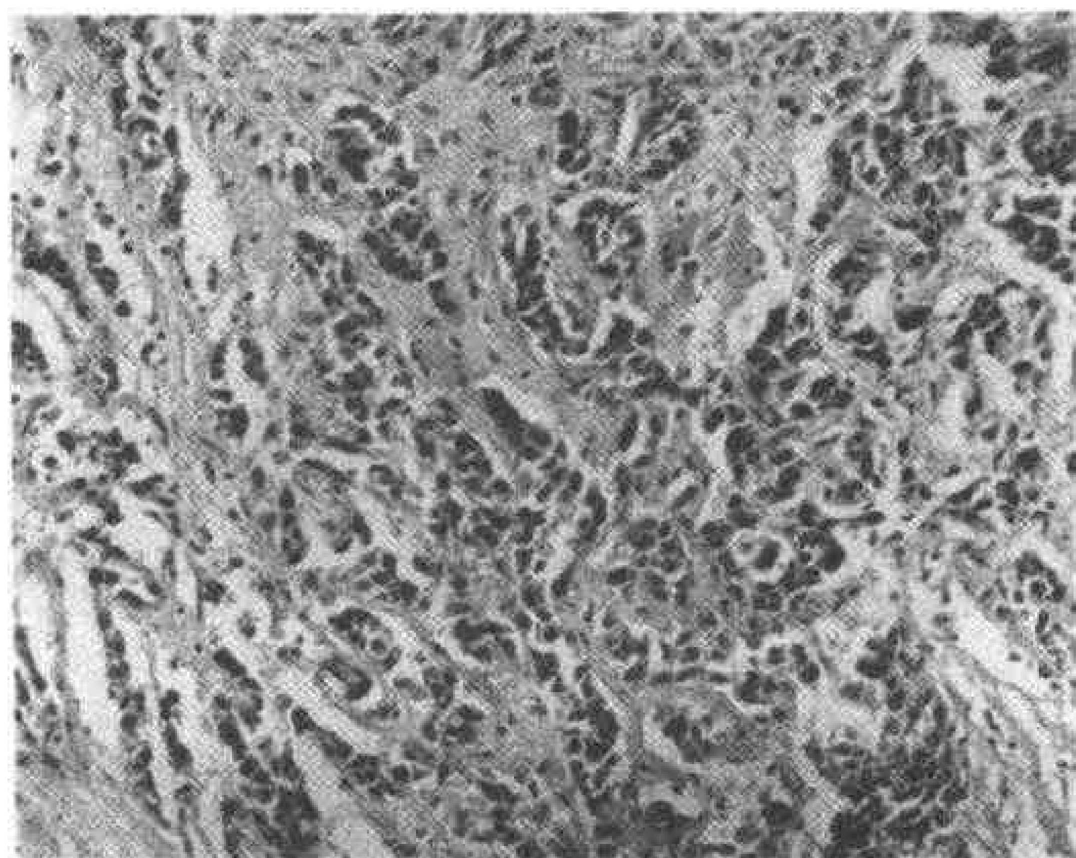


图 6-2-21　鳞状细胞癌（Ⅱ级）

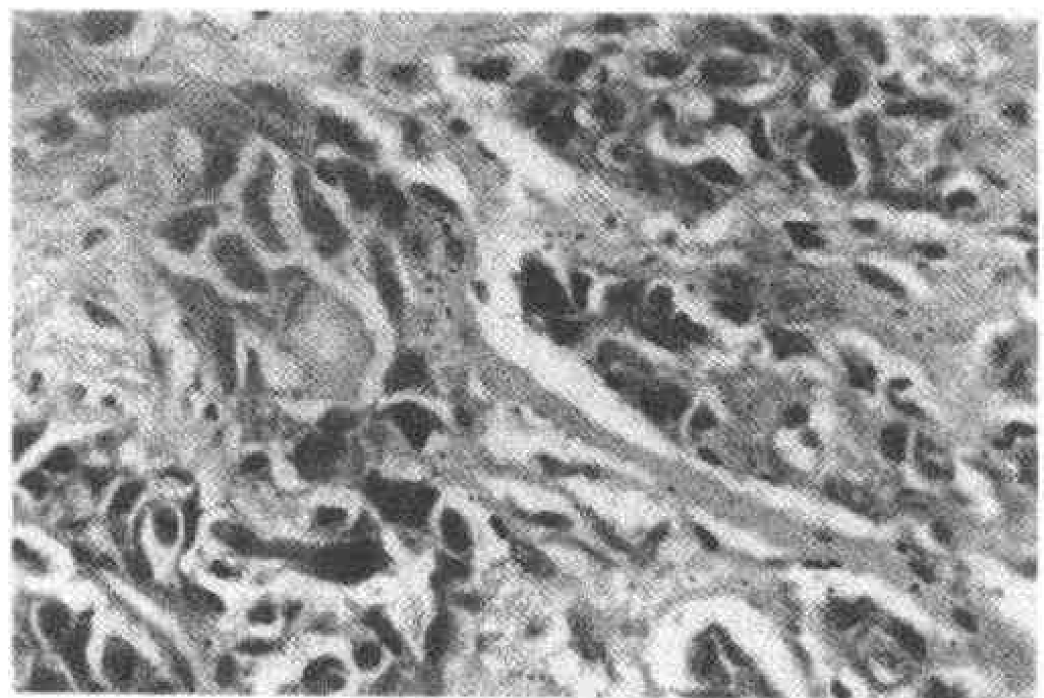
【预后】

关于口腔 SCC 的预后问题，除前面谈到的与所发生的部位有关外，早期诊断最重要，其次是有无淋巴结转移也很关键，如有文献报道舌癌有颈淋巴结转移者五年生存率为 20%～36%；无转移者则可达到63%～80%。临床上常采用 TNM 分期来判断预后（T 为肿瘤大小，N 为淋巴结转移的有无及数量，M 为远处转移的有无），但触诊判断淋巴结的转移情况准确率很低。病理上采用 WHO 分级来判断，但近年来出现不少口腔癌的病理分级与预后相互矛盾的报道。这可能与肿瘤本身的分化程度不均一和有限取材常不能代表肿瘤的实际级别等有关。此外，组织学分级只考察了肿瘤细胞的分化和增生程度，未考虑浸润特征、肿瘤与宿主之间的反应情况等，使之未能成为理想的预后参数。近年来不少学者提出肿瘤的浸润深度和深层肿瘤生长前沿区细胞（或称浸润细胞，invasive cell）位于肿瘤与正常组织交界处，此区细胞比肿瘤表层细胞分化较差，具有高度的浸润性、增生活性及运动能力，易穿破血管、淋巴管发生转移，因此更能反映肿瘤的生物学行为，Bryne 提出了前沿细胞恶性分级系统（invasive cell grading，ICG）包括前沿区细胞的角化程度、核异形性、核分裂数、浸润方式及炎细胞浸润等病理特征的评分和分级。四川大学华西口腔医院曾按照 ICG 标准对 210 例口腔颊粘膜 SCC 术后病理切片作了回顾性观察，结合临床分期的各个

数据，进行了多元回归分析，筛选出与颊癌预后密切相关的临床病理指标是淋巴结的转移和ICG分级，而与淋巴结发生转移密切相关的参数有：浸润方式、核异形性、核分裂、肿瘤表面大小及ICG分级等几项指标，在这方面作了初步探讨。



A



B

图 6-2-22 鳞状细胞癌（Ⅲ级）
B图为癌细胞异形性的高倍放大

（五）疣状癌

疣状癌（verrucous carcinoma，VC）为生长缓慢的外生性肿瘤。最早由Ackerman描述，VC发生于口腔粘膜，也可见于皮肤，在口腔也可由疣状白斑发展来，最常见的部位是下颊沟、舌背、龈，承戴不良修复体的牙槽粘膜，患者以70岁以上的男性居多，与咀嚼烟叶、吸鼻烟及重度嗜烟有关。近年来发现VC病因与HPV（乳头瘤病毒）2、6和16型感染关系密切。

【病理】

肉眼见有较大面积的白色刺状或乳头状突起，成为堆积增厚的白斑高出表面，其间有深的裂隙。镜下见肿瘤细胞折叠似的高度增生，表层角化过度，折叠裂隙间有大量角质堆积，最显著的特征是伴有宽大的球形上皮钉突，形似球拍或象足。以外生性和侧向扩展为主，也向下推挤而不是浸润深层组织，基底膜完整，异常增生不明显，只基底和副基底层细胞增生略显紊乱，偶见深层角化珠形成，核分裂少见（图6-2-23）。若表面有白色念珠菌感染，异常增生和核分裂活性可能增强。结缔组织内

常有大量炎细胞浸润，有时也伴有角化物质引起的异物反应。

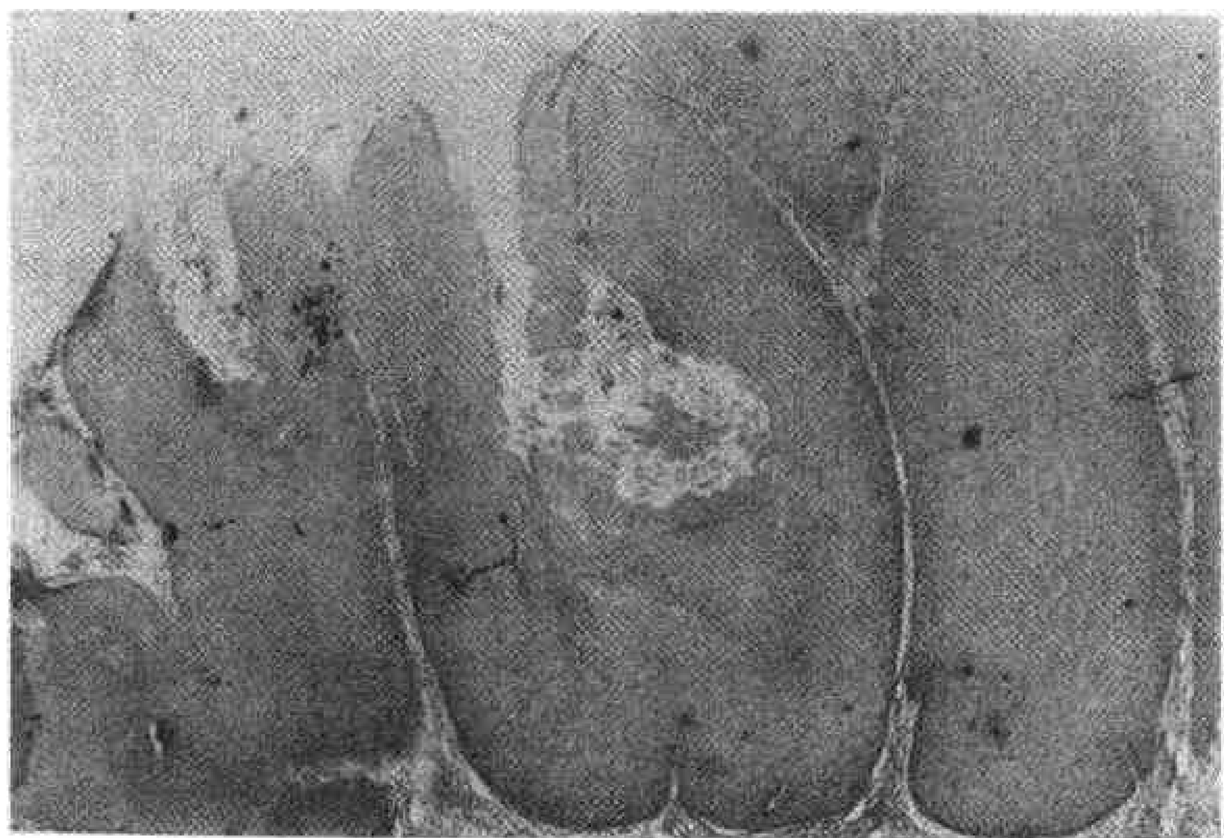


图 6-2-23 疣状癌
上皮钉突呈球拒样向深层推挤似生长

【生物学特性】

疣状癌生长缓慢，发生在牙槽粘膜者可能对深层牙槽骨有轻度侵蚀，切除不彻底易复发，一般不转移，可有局部淋巴结的反应性肿大。值得注意的是疣状癌可能灶性或多灶性发展为浸润癌应多作活体组织检查。要求活体标本要有足够的大小和深度，否则不易和鳞状细胞乳头瘤、疣状白斑、寻常疣、乳头状增生和假上皮瘤样增生等鉴别。

（六）梭形细胞癌

梭形细胞癌（spindle cell carcinoma，SPICC）是一种很少见的鳞状细胞癌，其特征是肿瘤的全部或部分由恶性梭形细胞构成，曾有过癌肉瘤、假肉瘤、息肉样鳞癌等名称。多见于老年男性，根据 Ellis 和 Corio 报告的 53 例分析，患者年龄 29～93 岁，平均年龄 57 岁。部位分布以下唇最多（42%）、舌（20%）、牙槽嵴和牙龈（19%）。临床表现有肿大疼痛和不愈性溃疡。早期病损既可是息肉样外生性，也可表现为内生性的溃疡。值得重视的是有 13 例患者肿瘤区曾有过放射治疗历史，从放疗到就诊的时间间隔为 1.5～10 年，平均 7 年。

【病理】

SPICC 在组织学上具有双向性，构成肿瘤的大部分组织形态为梭形瘤细胞，呈束状、编织状排列，少数成丛或弥散入间质内，有拉长的卵圆形或异形核、核染色质增多，异常核分裂常见，亦可见多形性瘤细胞。在病变边缘或蒂部可同时存在 SCC 或基底样 SCC 癌灶，有时在邻近表层内可见上皮异常增生或原位癌。此外，可见异物型巨细胞和炎细胞浸润。间质偶有粘液样变，或有不典型的化生性骨形成。

【生物学特性】

息肉样病变浸润和转移都较一般 SCC 少，扁平且有溃疡形成的病变有较强的侵蚀性。转移常由上皮样瘤细胞发生，梭形细胞很少发生，有时两者联合起来转移到颈淋巴结或肺。

【鉴别诊断】

主要和来自间叶组织的真性肉瘤区别，仔细寻找较典型的 SCC 结构，与邻近表皮的关系及有无异常增生。注意真性肉瘤发生部位较深，长大后有时也可和表皮融合，引起被覆上皮的增生反应，但不具恶性征象。还可采用免疫组织化学方法，如对角蛋白、MNF116 为强阳性，而对 actin、desmine（平滑肌肉瘤阳性）、vimentin（肉瘤阳性）、S-100 蛋白（恶性黑色素瘤和恶性神经鞘瘤阳性）为阴性。

第三节 口咽部其他肿瘤和瘤样病变

一、纤维血管组织增生性病变

口腔粘膜局限性的增生病变很常见，常是对慢

性炎症的反应，基本特征是炎症和修复过程同时发生，肉芽组织的产生是这个过程的重要标志。这类病损在临床上虽有各种不同的名称，但多是同一基本病理过程的不同表现。即在组织学上从慢性炎症到富于血管和细胞的肉芽组织，以后炎细胞和血管成分减少，胶原纤维增生等过程中所形成的瘤样病变，存在着一个有规律的谱系。现将常见病变分述如下：

（一）龈瘤

龈瘤（epulis）为牙龈局限性的瘤样增生物，多位于牙间乳头，年龄分布广，女性多见。创伤和慢性刺激特别是龈下菌斑和牙结石是主要的病原因素。可分为：

1. 纤维性龈瘤（fibrous epulis） 为有蒂或无蒂团块，表面粘膜覆盖、较坚实，颜色由粉红至深红，取决于血管的多少和炎症程度，表面可发生溃疡，疡而有黄色纤维素性渗出物覆盖。镜下见，病损由富于纤维母细胞性肉芽组织和间杂的成熟胶原纤维束构成，有不等量的炎细胞浸润，有时浆细胞很突出。约有1/3的病例有无定形的钙化团块或化生性骨沉积，其存在与否并不影响生物学行为，故无单独分出的必要。

2. 血管性龈瘤（vascular epulis） 此型包括脓性肉芽肿（pyogenic granunoma）和妊娠性龈瘤（pregnancy epulis），为软性深紫红色肿块，常有广泛溃烂，易出血，脓性肉芽肿又称肉芽性龈瘤，最多见于牙龈，也可发生在口腔其他部位，如舌、颊、唇等粘膜。若发生在妊娠期妇女的牙龈则称妊娠性龈瘤。妊娠性龈瘤常在怀孕3个月后开始，逐渐长大，在分娩后可自发消退或缩小。若在妊娠期切除不易止血且易复发，最好推迟到分娩后为宜。镜下见，以血管增生为其特征。其形态表现有两种情况：①实质性内皮细胞成片增生伴少量血管；②为大量小血管和大而扩张的薄壁血管腔。此两种组织形态可同时出现在一个病变的不同部位。血管间为纤细水肿的细胞纤维间质，炎细胞浸润不等，但以溃疡下方最突出。

（二）外周性巨细胞肉芽肿

外周性巨细胞肉芽肿（peripheral giant cell granunoma，PGCG）又称巨细胞性龈瘤（giant cell epulis）。较少见，具有区别于纤维性和血管性龈瘤的特征。发病年龄广泛，以30～40岁患者较多，可发生在有牙、无牙患者的任一部位的牙龈或牙槽粘膜，但最常见于双尖牙区，女性2倍于男性，下颌多于上颌，大小不等，基底较宽，也可有蒂。典型病变呈暗红色，似草莓，表面常有溃疡。X线在无牙区有时可见牙槽骨间嵴受侵蚀，注意和颌骨中央性PGCG区别，它是由颌骨中央性穿破骨皮质发展而来。

镜下见，外周性巨细胞肉芽肿主要由破骨细胞样的多核巨细胞和富于血管的细胞性间质构成，位置较深，巨细胞聚集区有纤维带和被覆粘膜上皮分隔（图6-2-24），由于血管丰富常有出血和含铁血黄素沉积。单核间质细胞呈卵圆形或梭形，超微结构观察有纤维母细胞、巨噬细胞、骨母细胞和未分化细胞，部分巨噬细胞吞噬含铁血黄素，偶见少数骨小梁和骨样组织。

发病机制不清，一般认为是一种反应性增生，创伤为其主要原因，可能来自骨膜而不是牙龈，因病损能侵蚀有牙、无牙的骨质表面，巨细胞可由单核细胞的先驱演变来，或与破骨细胞同源尚无统一认识。

（三）纤维上皮性息肉

纤维上皮性息肉（fibro-epithelial polyp）主要发生在颊、唇、舌，在颊常沿咬合线分布。表现为坚实、粉红、疼痛，有蒂或无蒂的息肉样肿物，被覆上皮薄而膨胀，无钉突，从数毫米至1cm或更大直径。若病变发生在腭部假牙下呈扁平叶片状，常被认作纤维瘤，实际上也不是真性肿瘤，病变一旦形成，不随时间增大，若表面角化增加则呈白色，除非咬伤一般不出现溃疡。

镜下见，病变由血管及细胞成分很少的致密纤维构成，以粗大交错吻合的胶原纤维束为其特征，纤维束通过病变基部掺合入邻近正常组织，含少量多角形较肥胖的纤维母细胞，在上皮下区偶见多核巨细胞。表面有完整的复层鳞状上皮被覆，可有不同厚度或角化区，很少或没有炎细胞浸润。此病损可以认为是一个局限性增生的修复性瘢痕组织，又称刺激性纤维瘤。

（四）假牙刺激性增生

假牙刺激性增生（denture irritation hyperplasia）这个名称用于描述无蒂的叶状增生皱褶组织，其成因与边缘贴合差的假牙有关，病变可单发或多发，一个或多个融合的皱褶，可高起围绕修复体翼，常

见于前庭深部和舌沟，也可累及唇、颊内表面以及上颌修复体的腭后缘。下颌比上颌常见，女性比男性常见，常有多年承戴不良修复体的历史。临床表现增生组织常坚实一致，炎症不明显，在皱褶基部或在修复物边缘伸人的间隙可出现溃疡。很多病损与假牙下沉有关，也常导致牙槽嵴吸收。

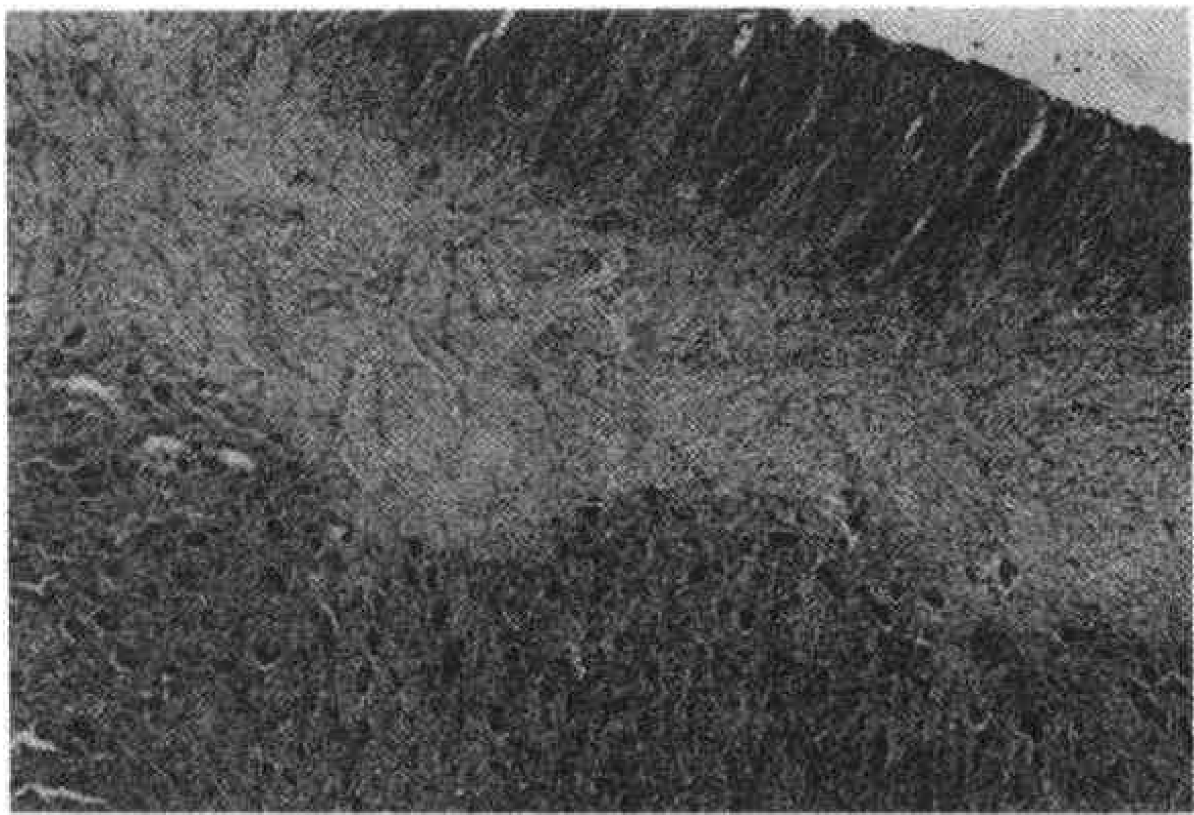


图 6-2-24　牙龈外周性巨细胞肉芽肿
病变和表皮间有纤维带相隔

镜下见，主要由大量纤维组织含较多的小血管组成，被覆复层鳞状上皮，为正常厚度或显增生或有溃疡，炎细胞浸润的范围和强度很不一致。

（五）腭部乳头状增生

腭部乳头状增生（papillary hyperplasia of palpate）致病原因可能与小创伤、不良修复体的摇动和不卫生有关，患者有戴假牙睡觉和慢性萎缩性念珠菌病的历史。临床表现在承托假牙的部分或全部区域的腭粘膜表面，呈小鹅卵石铺砌的形态，粘膜发红、水肿，特别在伴有慢性萎缩性念珠菌病时。镜下见，粘膜上皮有大量弥散小乳头增生，每个乳头突起伴随增生的纤维核心和炎性肉芽，上皮钉突还向深层结缔组织延伸呈假上皮瘤样增生，并可形成角化珠，有假癌样的描述。诊断时主要注意和鳞状细胞乳头瘤区别，后者病变局限，有蒂呈菜花状，乳头常有分支。而本病的小乳头直接从粘膜表面突起，片状分布。

二、口咽部其他肿瘤

（一）颗粒细胞瘤

颗粒细胞瘤（granular cell tumor）是一个不常见的良性肿瘤，对此瘤的组织发生长期存在争论，早先认为它来源于骨骼肌，称为颗粒细胞肌母细胞瘤（granular cell myoblastoma），现在多数人认为它是由 Schwann 细胞发生来的。

颗粒细胞瘤好发于口腔和皮肤，最常见的部位为舌背，颊粘膜居第二位。任何年龄均可发生，女性较男性多见。为无症状的单发性广基结节，多发性很少见。

【病理】

肉眼见肿瘤体积一般较小，直径常不超过 2cm。无清楚包膜、圆形、分叶状，切面呈均质、灰白或黄白色。镜下见瘤细胞较大，呈多角形或圆形，胞浆含丰富的嗜伊红颗粒，胞核较小，深染或呈泡状，分布均匀一致。瘤细胞紧密排列呈片状或丛、索状，被纤细纤维分隔成巢，巢内细胞界线多不清楚（图 6-2-25）。包膜不完整或缺乏，有时侵人邻近结缔组织显示由邻近骨骼肌细胞移行为颗粒性瘤细胞，以致曾误导为肌源性，偶尔也可见到瘤细胞陷入小的神经束内，免疫组化染色对 S-100 蛋白反应阳性。

对部分病例的另一重要发现是被覆上皮棘层有假上皮瘤样（假癌样）增生，据文献统计约占报告病例的 50%，易误诊为鳞状细胞癌导致错误的外科手术，应特别警惕。此瘤作保守的局部切除很少复发。

四川大学华西口腔医院曾报告 5 例舌颗粒细胞瘤，男性 3 例，女性 2 例，年龄约 2.5～25 岁，较

一般文献报告的高发年龄为30～50岁偏小，其中2例具有恶性组织学形态，临床表现及随访属良性，但也有1例组织学良性而有术后复发，双肺转移至死，这种组织形态和生物学行为的不一致值得注意。

（二）先天性龈瘤

先天性龈瘤（congenital epulis）又称颗粒细胞性龈瘤，很罕见，典型表现发生在新生儿的牙槽嵴，约占2/3的患儿为上颌前牙槽嵴，女性多于男性。肿瘤圆形、质软、有蒂，直径常不超过1cm，偶有达数厘米的甚至阻碍呼吸。

【病理】

镜下见瘤细胞大，周界清楚，胞浆内含大量嗜伊红颗粒和颗粒细胞瘤比较瘤细胞形态多样，从多角形到梭形，血管丰富或形成毛细血管网。免疫组化染色对S-100、Leu7、NSE等阴性，而对Vimentin阳性，被覆上皮不出现假瘤样增生。上皮钉突还可能萎缩。切除治愈，也有自发消退的。

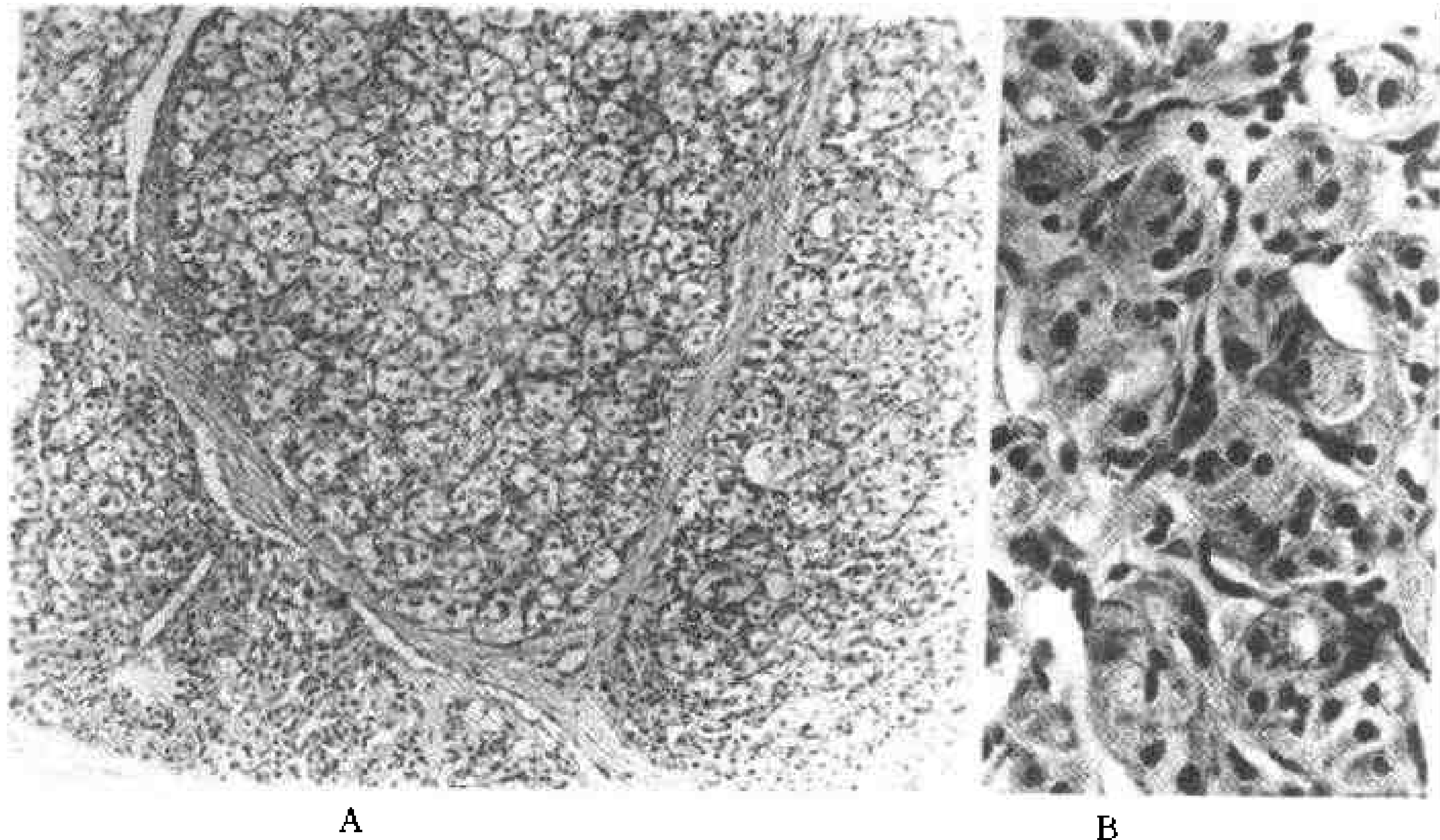


图6-2-25 舌颗粒细胞瘤
B图为A图的高倍放大可见胞浆内嗜伊红颗粒

（三）血管瘤

血管瘤（hemangioma）属先天性错构瘤（hamatoma）或血管畸形，非真性肿瘤，是婴儿和儿童最常见的良性肿瘤，部分病例也发生在成人，最常见的部位为头、颈部。分述如下：

1. 毛细血管瘤（capillary hemangioma） 多发于颜面部皮肤和口腔粘膜呈鲜红或暗红色斑，时久增生成高起的分叶状团块，表面如草莓，有草莓状血管瘤之称，周界清楚。镜下主要由排列紧密的毛细血管构成，但在早期常以大量增生较肥胖的内皮细胞团为特征，管腔不明显，又称幼年性（细胞性）血管瘤（juvenile hemangioma），当病变较成熟时内皮细胞变扁，细胞成分减少，大小不等的毛细血管腔增多（图6-2-26）。

2. 海绵状血管瘤（cavernous hemangioma）由管径大的血管组成，好发于头、颈区，口腔以唇、颊、舌或口底常见，位置深浅不一，深者颜色正常，浅者呈蓝色或紫色，触之柔软，可被压缩，低头时因充血而膨大，复位后可恢复原状，有时可扪及静脉石。镜下见病损由大的扩张血管和有内皮细胞衬里的血窦组成，其间可见结缔组织细索分隔，有血栓和静脉石形成。有时毛细血管和海绵状血管瘤混合存在。

3. 动静脉血管瘤（arteriovenous hemangioma）又称蔓状血管瘤（cirsoid hemangioma）：好发于头颈部，病变高起如曲张静脉，呈念珠状，由血管畸形所致的较小动静脉异常交通，使病变血管迂回扭曲。被覆皮肤温度升高且有震颤。

（四）淋巴管瘤

淋巴管瘤（lymphangioma）是由淋巴管发育异常形成的错构瘤，依淋巴管径大小或扩张程度的不同可分为毛细淋巴管瘤，海绵状淋巴管瘤和囊性淋巴管瘤，而这种分类是人为的，有时在同一病变内三种类型可同时出现，管径大小还取决于肿瘤所在部位周围组织的性质，如囊性淋巴管瘤最常见于颈部和腋窝，因其结缔组织疏松，容许病变淋巴管有较大的扩

张度，海绵状和毛细淋巴管瘤多见于口腔，有较致密的结缔组织和肌肉限制了淋巴管的过度扩张。

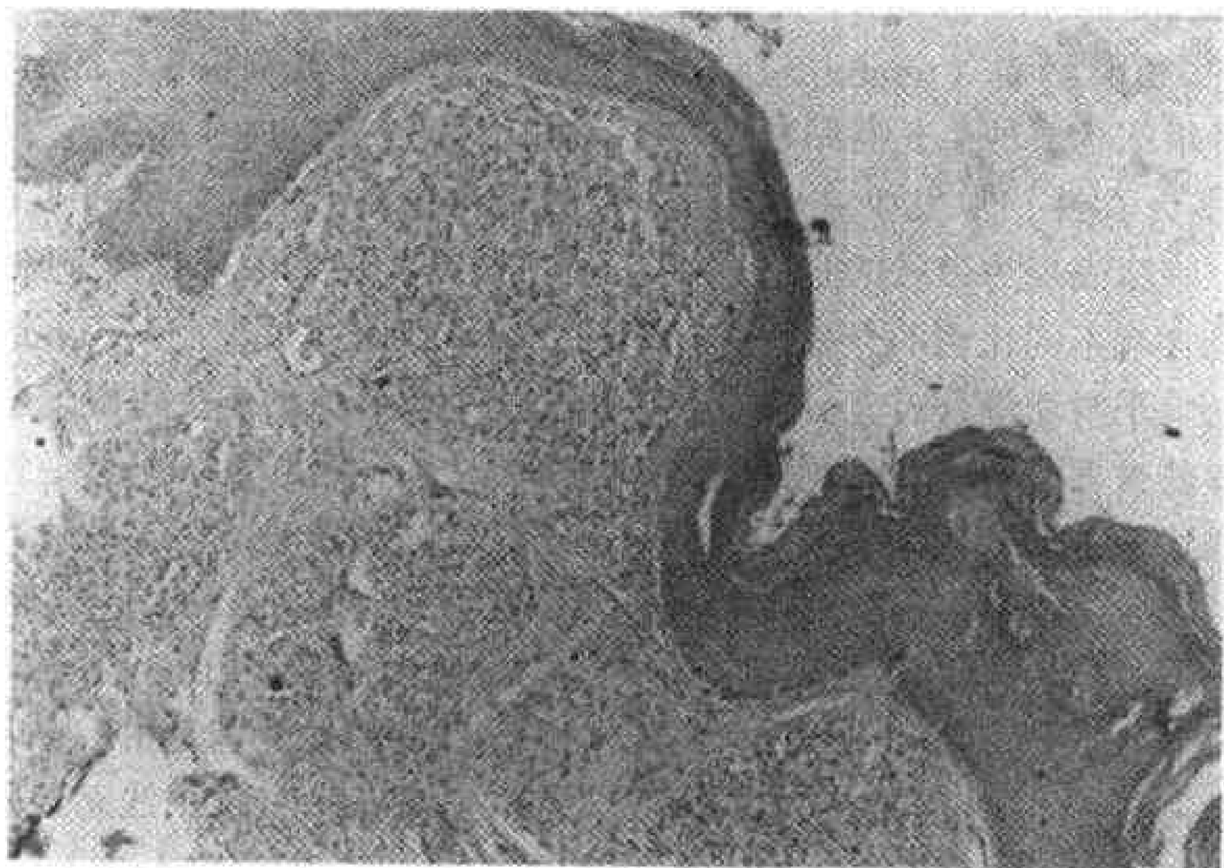


图 6-2-26　红唇毛细血管瘤
大量增生的内皮细胞团和较少的毛细血管腔

【临床特点】

淋巴管瘤好发于头颈部，两岁左右就诊的患儿最多，约 50%为先天性，颈部淋巴管瘤多见于颈后三角，肿块柔软有波动感，常为淋巴管有广泛扩张进行性长大的囊性淋巴管瘤。口腔淋巴管瘤最常见于舌，舌背的表浅淋巴管瘤，常为限局性的成丛小疱似蛙卵，如继发出血，可使部分水疱变成紫色。位置较深，弥散而广泛的淋巴管瘤引起器官的普遍肥大如巨舌和巨唇。

【病理】

镜下见淋巴管有不同程度的扩张或广泛的囊性扩张(如囊性淋巴管瘤)，有内皮细胞衬里，部分淋巴间隙内有粉红均质的淋巴液，偶见淋巴细胞或红细胞，可能为继发出血，或淋巴管瘤和血管瘤共存。可浸润肌肉和涎腺。大的淋巴间隙外可见纤细不连续的平滑肌，有时在间质内可见淋巴结，或由于炎症导致纤维增生。表浅淋巴管瘤常伸入粘膜，固有层乳头扩张，被覆上皮变薄使成水疱状(图 6-2-27)。

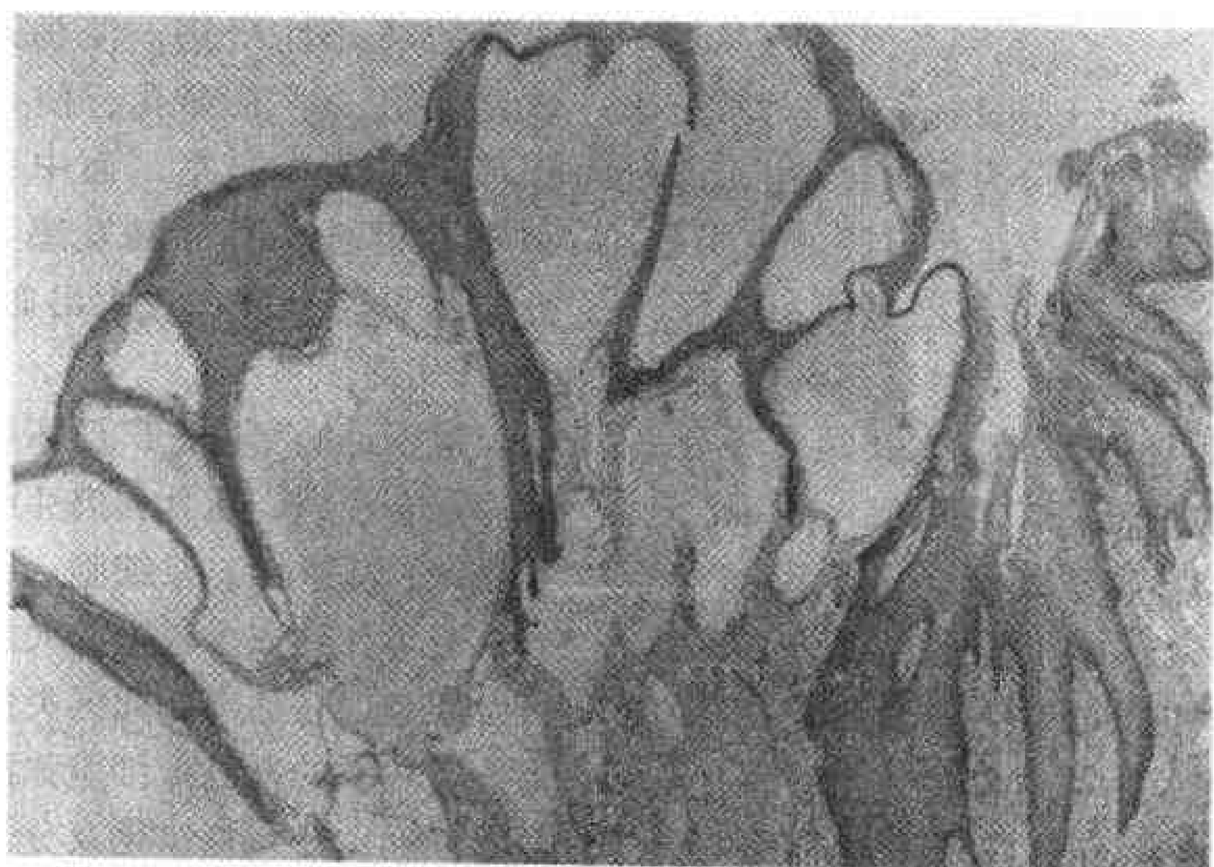


图 6-2-27　舌表浅淋巴管瘤
固有层乳头淋巴管扩张，表皮萎缩变薄

（五）混合性错构瘤

混合性错构瘤（complex hamatoma）在文献上

曾有各种各样的名称，如毛发息肉、鼻的皮样囊肿，混合性迷芽瘤（complex choristomas），畸胎样肿瘤（teratoid tumour）和畸胎瘤（teratoma）。本病损是由外胚叶和间叶组织构成的生长有限的错构瘤。此瘤少见，患者多为女性，常发生在鼻咽后部，软腭和口咽周围。临床表现为带蒂的息肉，有时合并软腭裂。镜下见含有不同比例的分化成熟的软骨、纤维组织、脂肪、平滑肌等，有充分发育含附属器（如毛发）的皮肤被覆，有时也见到淋巴结和骨组织，没有通常描述的神经胶质。少数病损和皮样囊肿有关。真正的畸胎瘤在鼻、鼻窦和口腔极少见。

（六）恶性黑色素瘤

恶性黑色素瘤（malignant melanoma）不只是原发于皮肤，也可原发于眼和粘膜，但口腔粘膜的恶性黑色素瘤少见，据 Pliskin 复习文献在已报告的7500例恶性黑色素瘤中口腔只占 1.6%。男性2倍于女性，高发年龄在 40～60 岁之间，好发于腭和上牙槽嵴牙龈粘膜，少见于下牙龈、颊、舌、唇和口底。常有粘膜黑斑史，随病变恶性发展、范围增大、颜色变换，后呈深棕色或黑色，如为非色素性恶性黑色素瘤常呈粉红色，可表现为斑状或结节状。早期无症状，可因溃疡、出血、疼痛或偶尔发现颈部转移性包块才引起注意。口腔粘膜恶性黑色素瘤预后远较皮肤差，据 Pliskin 随访观察 5 年存活率只占 7%。（分类及组织学特征参见本篇第五章）

（七）恶性淋巴瘤

恶性淋巴瘤（malignant lymphoma）是原发于淋巴网状组织的恶性肿瘤，可分为霍奇金型淋巴瘤与非霍奇金型淋巴瘤两大类。发生于口腔的主要是非霍奇金型结外（淋巴结以外的淋巴组织如胸腺、脾、扁桃体等）淋巴瘤。以成年男性居多，可发生于牙龈、硬腭后部、舌根、颊前庭以及颌骨等处，少有由身体它处的恶性淋巴瘤扩散而来。非霍奇金淋巴瘤类型复杂，形态多变，预后也有所不同，根据其恶性程度可分为高、中、低三种情况，口腔患者皆以患中度和高度恶性淋巴瘤的占多数，在口内常表现为海绵样的弥散性肿块，红色或紫红色，有或没有溃疡。颌骨淋巴瘤可有隐痛不适，感觉异常，易误认为牙病，尤其表现在下颌。X线显示有周界不清，参差不齐的透射影。（淋巴瘤的分类及组织学特征参见本篇第五章）。

四川大学华西口腔医院曾报告 122 例口腔颌面部非霍奇金型淋巴瘤，发生在口内的有 26 例（21.31%），其中位于口腔后部（咽、软腭、舌根）的 15 例（占口内肿瘤的 57.69%），属于高度和中度恶性的占全部病例的 80%以上。

（八）中线致死性肉芽肿

中线致死性肉芽肿（midline lethal granuloma）是一个不常见的病变过程。临床上以鼻、鼻咽、腭和面中份的进行性、不可逆性破坏为其特征，对此病变性质的争论甚多，致使有较多的同义名称：恶性肉芽肿（malignant granuloma）、特发性中线破坏性疾病（idiopathic midline destructive disease）、中线不愈性恶性肉芽肿（midline nonhealing malignant granunoma）、中线恶性网织细胞增生症（midline malignant reticulosis）、淋巴瘤样肉芽肿病（lymphomatoid granulomatosis）、假性淋巴瘤（pseudolymphoma）、腭中线 T 细胞淋巴瘤（T-cell lymphoma of palatal midline）等。直到目前为止也难于达到统一名称，但多数研究者相信本病属于 T 细胞淋巴瘤。尽管中线致死性肉芽肿在显微镜下没有淋巴瘤的典型特征，但它与淋巴瘤的治疗反应相同，新近免疫学和分子遗传学研究均显示出淋巴瘤的特征。

中线致死性肉芽肿常见于青、中年男性，初期表现为鼻阻、鼻衄或疼痛，病损常发生在腭部，软腭或硬腭后部肿胀，很快在中线位形成深的坏死性溃疡，溃疡逐渐增大，破坏腭的软硬组织，形成穿孔，使口腔和鼻腔相通，若深部骨质破坏严重，面中区穿孔后鼻腔和鼻窦和外界相通。因常继发感染使病变复杂化，部分病例可能有潜在性大出血。

【病理】

镜下见病变区有广泛坏死，围绕血管有各种炎细胞混合浸润，死骨和肉芽组织形成，浸润破坏正常组织，除淋巴、浆细胞、组织细胞、中性白细胞外有时可找到或多或少的大的非典型的淋巴细胞和核分裂象，在远离坏死区炎症较轻的区域，偶可见形态较单一的淋巴瘤细胞弥浸增生，亲上皮浸润及血管浸润，经免疫组化及分子生物学研究证实为外周 T 细胞淋巴瘤。

【预后】

本病若不经治疗，在临床上有一个进行性高度

破坏性的凶险过程，可因继发感染，大量出血，浸润致命器官等致死。和身体它处的T细胞淋巴瘤一样对放射治疗有一定疗效。

（九）白血病的口腔表现

白血病（leukemia）是造血系统的恶性肿瘤。主要病变在骨髓（主要造血器官）以及全身非造血器官内的白血细胞异常增生和浸润，也可伴局部的肿瘤性增生。按临床病程可分为急性和慢性；按细胞种类可分为粒细胞性、淋巴细胞性和单核细胞性。以下主要讨论急性粒细胞性白血病。

【临床特点】

由于白血病细胞丧失正常功能，患者免疫力低下；红细胞、血小板生成系统受抑制；白血病细胞在各器官和组织内增生浸润，引起全身性贫血，局部或广泛的感染、出血、淋巴结和肝脾肿大、骨骼受累。在口腔常累及牙龈，受累牙龈肿胀，呈紫色，对炎症反应的敏感性增高，如对牙结石、菌斑、软垢等的低度刺激皆产生严重的炎症反应，出现坏死和溃疡。不明原因的牙龈出血、紫癜，可能是白血病的早期症状，白血病细胞广泛浸润牙龈固有膜及深层组织，活检诊断可提供诊断信息或高度怀疑白血病的可能。白血病细胞在口腔粘膜或涎腺局部沉积，偶见形成肿瘤性团块。镜下见牙龈上皮下有弥漫成片的分化不良的白血病细胞浸润，以原粒细胞和早幼粒细胞为主，核分裂增多，根据我们的体会寻找不成熟的单核嗜酸性粒细胞是重要的标志。自然最后的确诊还应根据外周血象和骨髓检查。

（周志瑜）

第三章 涎腺疾病

第一节 涎腺发育异常

涎腺异位

涎腺异位（ectopia）指部分腺体远离正常腺体的位置。除牙槽粘膜、扁桃体、中耳、锁骨上区、耳前上近颞部等处外，尤其易见于腮腺内和腮腺旁淋巴结内，还可异位于颈部淋巴结。它可能与淋巴上皮病损及 Warthin 瘤的发生有密切关系。颌下腺可异位于下颌角或稍前方，X 光显示颌骨内有界限清楚的透光区，易误诊为颌骨囊肿。异位的腺体可发生涎瘘、继发炎症、囊肿或肿瘤。

第二节 涎腺炎症

（一）急性涎腺炎

多发生于腮腺，往往由于机体抵抗力低下，或腹部大手术后，或涎石等原因引起唾液分泌减少时发生口腔内细菌的逆行性感染。病原菌常是葡萄球菌，其次是链球菌等。常单侧腮腺受累，表现为疼痛、肿胀，导管口红肿，患者多有发热，血中白细胞升高。

【病理】

腺上皮呈浊肿和脂肪变性。间质充血水肿，白细胞浸润，导管内含浆液性渗出物，之后转为脓性渗出物。可有散在的化脓灶。

（二）慢性涎腺炎

几乎都因涎腺导管狭窄或涎石阻塞引起病菌的逆行性感染所致。尤以颌下腺多见。常为单侧发病，涎腺局部肿大、酸胀感、进食时加重。挤压患侧涎腺，导管口有少量粘稠而带咸味的液体流出。涎腺造影主导管呈腊肠状改变。

【病理】

腺泡被炎症破坏后，代之以增生的纤维结缔组织，其中有淋巴细胞、浆细胞浸润。导管增生扩张，可有鳞状化生，导管内常有炎细胞。当腺体明显纤维化，质地变硬，成为慢性硬化性涎腺炎时，临床上易与真性肿瘤混淆。

（三）流行性腮腺炎

本病是由流行性腮腺炎病毒（副粘液病毒）引起的急性传染性疾病，常见于儿童，主要通过飞沫传染。以非化脓性腮腺肿胀、疼痛、发热为特征。潜伏期为 2～3 周，临床症状一般持续 1～2 周，逐渐自行消退，病后可获得终生免疫。多为双侧腮腺同时发病，少数患者颌下腺、舌下腺、性腺等可受累。90% 的患者在早期即有血清及尿淀粉酶升高。

【病理】

表现为受累腺体的非化脓性炎症。导管及腺泡周围间质水肿，淋巴细胞、浆细胞浸润，腺泡细胞空泡性变或含病毒包涵体，导管上皮水肿，管腔内分泌物增多。

（四）涎腺结核

以腮腺多见，常为腮腺内淋巴结发生结核性感染，累及腺实质。表现为局限性的肿块，需与一般涎腺炎及涎腺肿瘤鉴别。镜下为特征性的结核性肉芽肿改变。

第三节 涎腺肿瘤

在我国，涎腺肿瘤约占人体全部肿瘤的 2.3%，常见于大涎腺，大约 2/3 的涎腺肿瘤发生于腮腺，约 2/3 的腮腺肿瘤是良性肿瘤，颌下腺肿瘤约占 8%～11%，其中恶性肿瘤约占 37%～45%，舌下腺肿瘤少见，仅占涎腺肿瘤的 1%，然而 70%～90% 的舌下腺肿瘤是恶性的，而且多为腺样囊性癌，小涎腺肿瘤好发于腭腺，约 50% 的小涎腺肿瘤为恶性，多为粘液表皮样癌。儿童的涎腺肿瘤恶性多于良性。

由于涎腺、汗腺、乳腺、泪腺等组织的胚胎起源相似，所以肿瘤的组织学类型也大多相似。涎腺组织在胚胎发育过程中与淋巴组织有密切关系，特

别是腮腺和颌下腺，因为它们与颈部淋巴结发育的部位在同一区域，以后才逐渐分开，所以腮腺和颌下腺组织中或其周围可有较丰富的淋巴组织，同时颈部淋巴结内也可有异位的涎腺组织，所以涎腺疾病常与淋巴组织关系密切，少数涎腺肿瘤可发生于颈部，是由颈部淋巴结内的异位涎腺组织发生而来。

涎腺肿瘤中绝大多数属于上皮源性肿瘤，间叶源性肿瘤很少见。涎腺肿瘤组织形态复杂多样，各类型间形态常有交叉重叠，肌上皮细胞参与组成的肿瘤，其组织形态尤为复杂，肌上皮细胞虽然来源于上皮，除具有上皮结构特征（张力丝、桥粒、基底膜等）外，尚具有间叶细胞（平滑肌细胞）的结构特征（密斑、密体、肌微丝等）和功能。光镜下，正常涎腺组织中的肌上皮细胞难以辨认，而在许多涎腺肿瘤组织中肌上皮细胞增生活跃，形态多样，称为变异肌上皮细胞，可产生粘液样、软骨样基质或鳞状化生。光镜下常表现为四种类型：①梭形肌上皮细胞（粘液样或纤维母细胞样）；②浆样肌上皮细胞（细胞卵圆形，核偏位，胞浆红染）；③透明肌上皮细胞（含糖原）；④上皮样肌上皮细胞。肿瘤性变异肌上皮细胞是许多涎腺肿瘤的主要组成部分，正是由于肌上皮细胞的存在，使许多涎腺肿瘤组织形态复杂多样。有学者认为，涎腺上皮源性肿瘤按细胞分化可排列成一个谱系，谱系的一端为肌上皮瘤，由变异肌上皮细胞构成，而另一端为单形性腺瘤，由腺上皮细胞构成，中间这一段呈双向分化者为多形性腺瘤、腺样囊性癌、上皮-肌上皮癌等，由腺上皮细胞、肌上皮细胞构成，由于二者的比例不同，可表现在同类肿瘤的不同病例或同一肿瘤的不同区域之间形态学上可有相当大的差异。许多涎腺肿瘤按其生物学行为也存在一个连续变化的谱，如多形性腺瘤、肌上皮瘤存在两种情况，一种情况是良性不复发者位于谱系的一端，另一种情况为临界性易复发者位于谱系中间，谱系的另一端为恶性肌上皮瘤、恶性多形性腺瘤。

正是由于涎腺肿瘤组织形态复杂多样，各类型间形态常有交叉重叠，对小块组织的活检易造成误诊。准确的病理诊断常需多处广泛取材。大涎腺肿瘤术前不宜取活检，针吸细胞学检查对涎腺肿瘤的术前诊断是一极好的方法，对有经验的医生来说，涎腺肿瘤的诊断准确率超过80%，四川大学华西口腔医院病理科曾对364例细胞学涂片与石蜡切片诊断进行了对照分析后提出，针吸细胞学确定涎腺肿瘤具体类型需重视具有特征性的粘液样物质的形态和分布。术中冰冻检查对临床医生选择恰当的手术方案具有重要的指导意义，冰冻取材时，如有明确的包块，最好将包块完整切除并带少许周围组织送检，这样可避免肿瘤组织污染伤口，造成种植，并有助于病理医生广泛取材，观察肿瘤有无浸润性生长（对判断涎腺肿瘤良恶性极为重要）及确定具体类型。分析四川大学华西口腔医院688例腮腺区包块冰冻及石蜡切片诊断，良、恶性病变的冰冻诊断确诊率（确定具体类型）分别为92.3%和65.2%，良恶定性总的准确率为96.8%，良、恶定性正确率分别为98.7%、90.3%，良性病变误诊为恶性或恶性病变误诊为良性病变的分别为1.3%和9.7%。误诊原因主要由于冰冻时取材太少，许多涎腺癌细胞异形性、核分裂等恶性指征不明显，常要依靠大块组织结构、生长方式（如有无浸润性生长等），结合临床表现和体征进行综合判断。冰冻切片确定涎腺癌的具体类型有时较为困难。

涎腺癌患者治疗后近期生存率高，但远期生存率呈持续下降趋势。涎腺癌的生存曲线与口腔鳞癌明显不同，鳞癌患者肿瘤复发；死亡大多在治疗2年以内，生存5年后很少出现肿瘤复发，而涎腺癌患者的5年、10年、15年生存率呈明显的递减趋势，故对预后的观察5年是不够的，应进行长期随访观察。对涎腺肿瘤细胞增殖活性的检测，如组织DNA的含量及倍体分析，Ki67，PCNA的检测及核仁组成区嗜银蛋白计数分析等，有助于预测涎腺癌的预后。

一、涎腺肿瘤分类

WHO关于涎腺肿瘤组织学分类（1991，第二版）如下：

腺瘤
- 多形性腺瘤
- 肌上皮瘤
- 基底细胞腺瘤

Warthin 瘤（腺淋巴瘤）
嗜酸性腺瘤
管状腺瘤
皮脂腺瘤
导管乳头状瘤
内翻性导管乳头状瘤
导管内乳头状瘤
乳头状涎腺瘤
囊腺瘤
乳头状囊腺瘤
粘液性囊腺瘤
癌
腺泡细胞癌
粘液表皮样癌
腺样囊性癌
多形性低度恶性腺癌（终末导管癌）
上皮肌上皮癌
基底细胞腺癌
皮脂腺癌
乳头状囊腺癌
粘液腺癌
嗜酸性腺癌
涎腺导管癌
腺癌
恶性肌上皮瘤（肌上皮癌）
癌在多形性腺瘤中（恶性混合瘤）
鳞状细胞癌
小细胞癌
未分化瘤
其他癌
非上皮性肿瘤
恶性淋巴瘤
继发性肿瘤
不能分类的肿瘤
瘤样病变
涎腺症
嗜酸细胞增生症
坏死性涎腺化生症（涎腺梗死）
良性淋巴上皮病
涎腺囊肿
慢性硬化性颌下腺炎
艾滋病患者的囊性淋巴样增生

二、涎腺上皮源性良性肿瘤

（一）多形性腺瘤

多形性腺瘤（pleomorphic adenoma）又称混合瘤（mixed tumor），是最常见的涎腺肿瘤，据国内六院校口腔病理室统计资料，多形性腺瘤占涎腺上皮源性肿瘤的 51.85%，占涎腺良性肿瘤的 87%。根据四川大学华西口腔医院近 12 年（1563 例）资料，多形性腺瘤有 676 例，占全部涎腺肿瘤的 43.25%，良性肿瘤的 76.13%。此瘤生长缓慢，属于局部有浸润性生长的良性肿瘤，也有人认为它是一个界于良恶性之间的临界性肿瘤。该瘤可发生于任何年龄，以 35 岁左右居多（国外资料以 40 岁左右居多），女略多于男，尤以腮腺好发（约占 50.51%），其次为腭部（约 21.52%）和颌下腺（18.01%）。临床上常表现为无痛性缓慢生长的包块，表面光滑呈结节状。

【病理】

肉眼见包膜较完整，但厚薄不均，表面光滑，常呈分叶状，切面灰白，可见淡蓝色的软骨样组织及半透明胶冻状的粘液样组织。镜下组织结构呈多样性，由肿瘤性腺上皮、肌上皮成分与粘液样、软骨样组织混杂在一起，肿瘤性上皮和间质间界限不清，腺上皮细胞、变异肌上皮细胞常排列成导管样、条索样及片状结构，可见鳞状化生，腺管样结构管腔内常有嗜伊红均质物，PAS 呈阳性反应，为上皮性粘液，细胞呈双层或多层排列，内层细胞呈立方状，为腺管上皮细胞。变异肌上皮细胞呈多角形、梭形或浆细胞样围绕导管样结构周围或排列成片状、条索状，并分布于粘液软骨样组织中，组织化学染色显示粘液软骨样区域 PAS 呈弱阳性、粘液卡红阳性，与腺管内的上皮性粘液不同，为结缔组织粘液，目前一般认为粘液样、软骨样及玻变物质是肌上皮细胞的产物，变异肌上皮细胞是该瘤的主要细胞成分（图 6-3-1 见彩色插页、图 6-3-2）。灶性细胞生长活跃较为常见，可有核异形性，偶见核分裂。不同的个体或同一肿瘤的不同区域各种成分的比例差异很大。细胞丰富者易恶变，粘液样组织丰富者易复发，复发瘤常呈多中心性生长（图 6-3-3）。肿瘤间质不多，可发生玻变、钙化或骨化，包膜大多数完整，少数包膜内可有瘤细胞浸润。

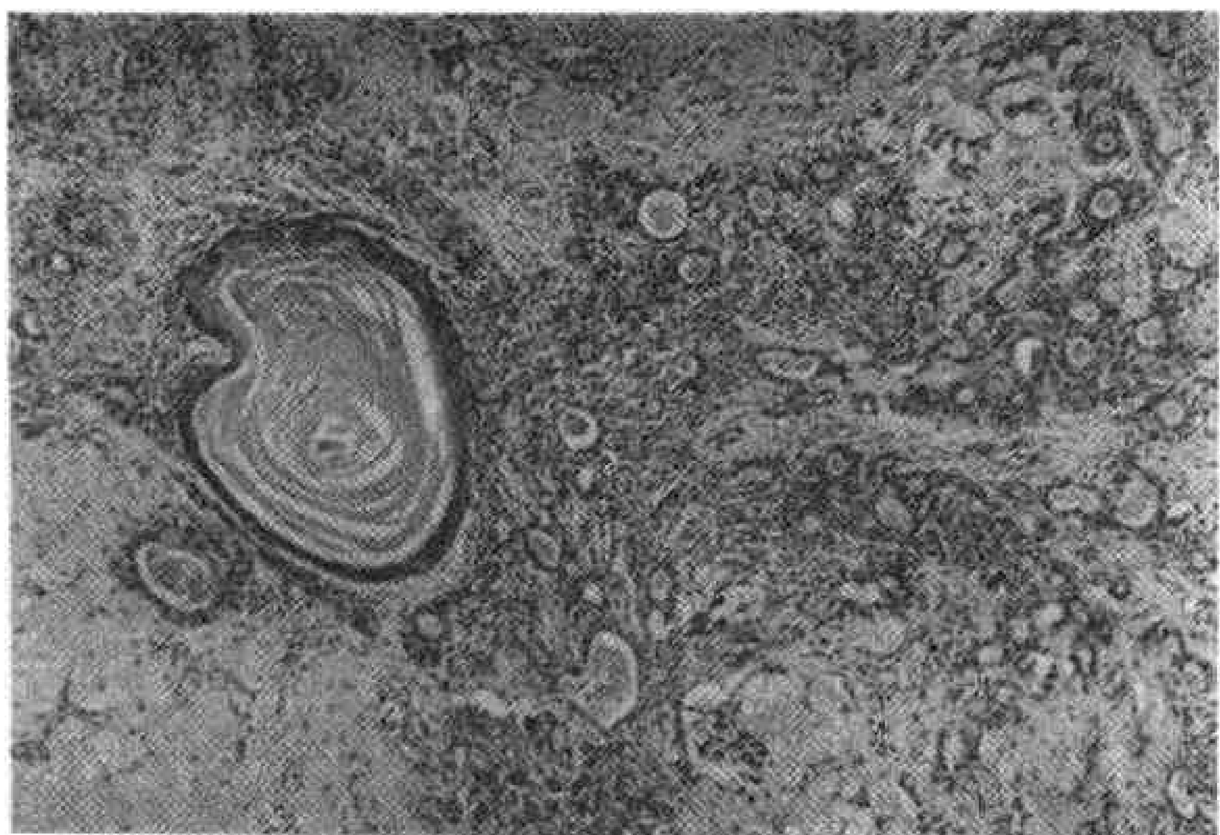


图 6-3-2 多形性腺瘤，可见鳞状化生



图 6-3-3 多形性腺瘤复发，呈多中心性生长

【生物学行为】

属于生长缓慢的良性肿瘤，由于该瘤常呈出芽性生长，以致部分病例包膜不完整，如仅仅做包块摘除术，术后极易复发，如手术时切破瘤体，极易造成瘤细胞种植。因此对于多形性腺瘤的手术治疗原则应是保留面神经情况下，包块连同涎腺组织一起摘除，如发生在腮腺浅叶者，浅叶摘除，如发生在深叶，全腮腺摘除，发生于小涎腺者，应从肿瘤包膜以外的正常组织处切除。在四川大学华西口腔医院颌面外科对该瘤连同腺体一起切除术未成为常规前（60 年代以前），该瘤复发率约为 18%，据近 30 年来四川大学华西口腔医院的资料，多形性腺瘤复发率约为 1.8%。该瘤可发生恶变。总的恶变率大约为 3% ~5%，病程越长，恶变几率越大，病程 15 年后恶变率为 9.5%。术后反复复发者，易发生恶变。

【鉴别诊断】

①肌上皮瘤：由大片的肌上皮细胞构成，可有粘液样组织，与多形性腺瘤的某些区域极其相似，但无导管样结构或其含量很少（不超过 5%），肿瘤性上皮与纤维血管间质间界限清楚。当取材较少，特别在做冰冻切片诊断时二者的鉴别尤为困难。②多形性低度恶性腺癌：该瘤主要发生于小涎腺，呈明显的浸润性生长，无包膜，其多形性表现为组织结构上的多样性，瘤细胞可排列为小梁状、管状、实性条索、筛状、乳头状及乳头囊状。③单

形性腺瘤：形态单一，无软骨样组织，粘液样组织极少，且与肿瘤性上皮间界限清楚。

（二）**Warthin 瘤**（腺淋巴瘤）

Warthin 瘤（Warthin tumor）又称腺淋巴瘤或乳头状淋巴囊腺瘤，几乎只发生在腮腺，尤以近下颌角处的腮腺下极多见，可双侧发病或单侧多发性生长。占全部腮腺肿瘤的 5%～14%，据四川大学华西口腔医院的资料，占全部涎腺肿瘤的 6.72%，占涎腺良性肿瘤的 11.82%，好发于老年男性，50～60 岁为高发年龄段，男女比例约为 8:1，比国外文献报道的比例（5:1）要高一些。与吸烟有关，吸烟者比非吸烟者发病率高 8 倍。临床表现为缓慢生长的无痛性包块，易误诊为淋巴结病变。由于术前诊断不明，为避免包膜受损，可行腮腺浅叶切除或带少许周围组织的局部包块切除术，术后一般不复发，但可能出现新的肿瘤。大多数学者认为该瘤来源于腮腺淋巴结内的异位涎腺组织。

【病理】

包膜完整，切面呈褐色，常有囊腔形成，囊内容物为粘稠的果酱样物。镜下由肿瘤性上皮和淋巴样间质组成，嗜酸性的腺上皮呈双层排列成大小不等的囊腔或腺管样结构，常有乳头突人，内层细胞高柱状，排列整齐，外层细胞（靠基底膜）立方状或多边形，排列稀疏杂乱。上皮细胞胞浆丰富，含大量微小的嗜酸性颗粒（电镜证实为变形扩张的线粒体），淋巴样间质数量不等，可有淋巴滤泡形成（图 6-3-4 ）。

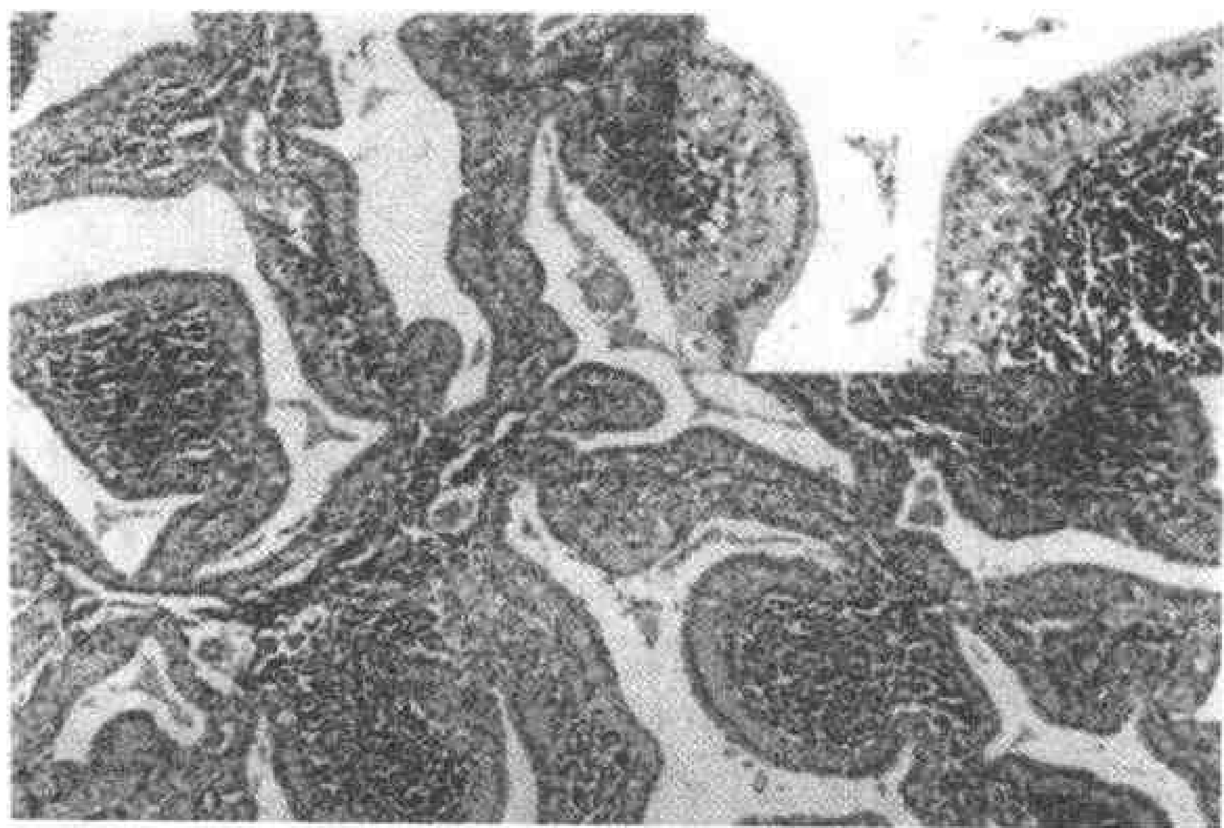


图 6-3-4 Warthin 瘤，右上角为放大图

（三）**基底细胞腺瘤**

基底细胞腺瘤（basal cell adenoma）约占全部涎腺肿瘤的 2.11%，好发于男性老年人，主要发生在腮腺（70%），通常位于浅叶，其次为上唇，大多数肿瘤直径小于 3cm，除膜型基底细胞腺瘤外，术后一般不复发，膜型基底细胞腺瘤具有遗传性，常合并皮肤附属器肿瘤，如皮肤的汗腺圆柱瘤，毛发上皮瘤等，其术后复发率高达 25%～37%，可能与其多灶性生长特性有关。基底细胞腺瘤可恶变为基底细胞腺癌。

【病理】

肿瘤包膜完整，瘤细胞体积小，胞浆少，形态较一致，可排列为团块状，条索状，或管状，特征为团块或条索的周边细胞为立方或柱状并呈栅栏状排列，类似于皮肤的基底细胞癌，团块中央的细胞可排列成漩涡状或鳞状化生，根据排列方式的不同分四种业型：实体型，小梁型，小管型，膜型。后者在上皮团块、条索周边具有较厚的基底膜样结构，呈透明状，PAS 阳性。肿瘤间质较少且与肿瘤性上皮间有基底膜相隔，分界清楚（图 6-3-5）。超微结构及免疫组化证实该瘤有时由导管上皮和肌上皮细胞共同构成。

【鉴别诊断】

①多形性腺瘤：多形性腺瘤的部分区域可出现类似基底细胞腺瘤的结构，但多形性腺瘤有特征性的粘液软骨样区域，上皮与间质分界不清，而基底

细胞腺瘤细胞形态单一，粘液样组织极少，肿瘤性上皮团块或条索周边细胞呈栅栏状排列，与间质间有基底膜相隔，分界清楚。②基底细胞腺癌：大多为实性巢团，核分裂多见，呈明显的浸润性生长。③小管状腺瘤：与基底细胞腺瘤管状型形态相似，几乎都发生于上唇，由两层细胞围成腺腔，但其腺腔常形成串珠状，间质疏松，血管丰富，纤维极少。④腺样囊性癌实体型：瘤细胞都较小，但上皮团块或条索周边细胞很难见到细胞核呈栅栏状排列，且瘤细胞核染色更深，胞浆更少，可见核分裂，无包膜，呈明显浸润性生长，瘤细胞常包绕或浸润神经。

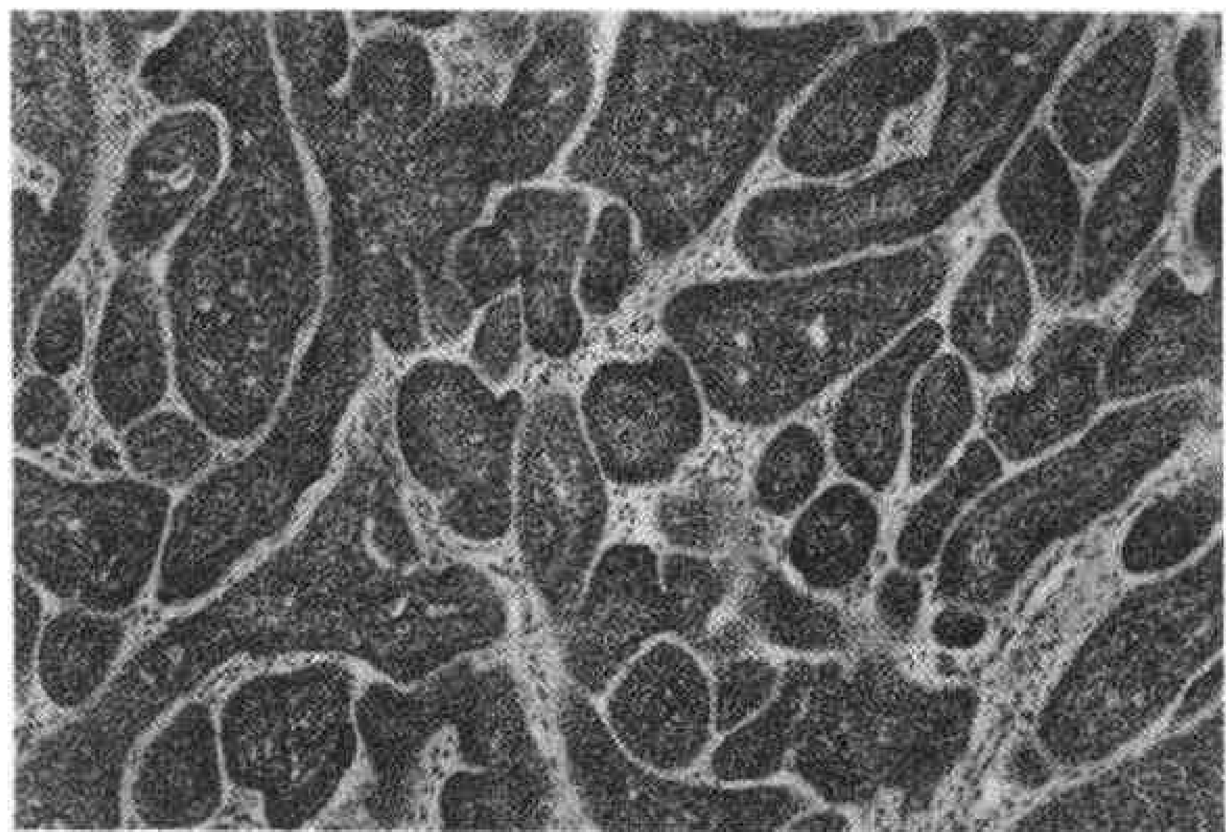


图 6-3-5 基底细胞腺瘤

肌上皮瘤

肌上皮瘤（myoepithelioma）占全部涎腺肿瘤的2.43%，占涎腺良性肿瘤的4.28%，好发于腮腺和腭腺，临床表现与多形性腺瘤类似，部分学者认为是多形性腺瘤中的一种特殊类型，生物学行为与多形性腺瘤相似；WHO组织学新分类中将其列为一类独立的肿瘤，认为该瘤比多形性腺瘤有更强的侵袭力，局部复发率，恶变率更高，据四川大学华西口腔医院的资料复发率为20%。

【病理】

有包膜，但有时不完整，镜下该瘤完全或绝大部分由变异肌上皮细胞构成，常有纤细的胶原纤维分隔成假小叶样，瘤细胞形态多样，可表现为梭形，浆细胞样，上皮样或透明细胞，浆细胞样细胞呈椭圆形，胞浆丰富，嗜酸性，有偏位的大圆核，这些细胞可以混杂在一起或以某种细胞为主排列成片状，条索状或网状，上皮细胞间可有散在或片状分布的粘液样变区。根据细胞成分的不同，该瘤分为五种亚型：梭形细胞型，浆细胞样型，上皮样细胞型，透明细胞型及混合细胞型。与多形性腺瘤不同的是该瘤不含导管样结构或导管样结构少于5%～10%，肿瘤性上皮与粘液血管间质间界限较清（图6-3-6、图6-3-7）。如取材较少、有时与多形性腺瘤不好区别。

S-100蛋白、Actin、Myosin、GFAP免疫组化染色有助于识别肌上皮细胞，电镜下瘤细胞胞浆内可见张力丝、桥粒、基底膜样结构和密斑、密体、肌微丝等。角蛋白免疫组化染色有助于该瘤与神经鞘瘤、粘液瘤、纤维组织细胞瘤等鉴别。

（四）其他不常见的腺瘤

小管状腺瘤

小管状腺瘤（canalicular adenoma）主要发生于上唇（75%以上），其次为颊部，几乎都发生在50岁以上的老人，临床表现为缓慢生长的无痛性包块，肿瘤直径一般小于2cm，易误诊为粘液囊肿，但后者很少发生在上唇，可呈多灶性生长，术后极少复发。肿瘤形态单一，双层柱状细胞排列成长条索状，成形成大小不等的管腔，可呈串珠状，管腔和小梁外无肌上皮细胞，管腔内含PAS阳性分泌物。间质疏松，血管丰富，胶原纤维少。需与基底细胞腺瘤小梁型、小管型鉴别。

嗜酸性腺瘤

嗜酸性腺瘤（oncocytoma）约占全部涎腺肿瘤的0.13%，好发于老年人，几乎只发生于腮腺，术后很少复发。它不同于低度恶性的鼻窦腺的嗜酸性腺瘤呈局部浸润性生长。而发生于腮腺区的无包膜的嗜酸性细胞或透明细胞结节称为多灶性嗜酸细胞腺瘤样增生，是一种化生改变，而非真性肿瘤。

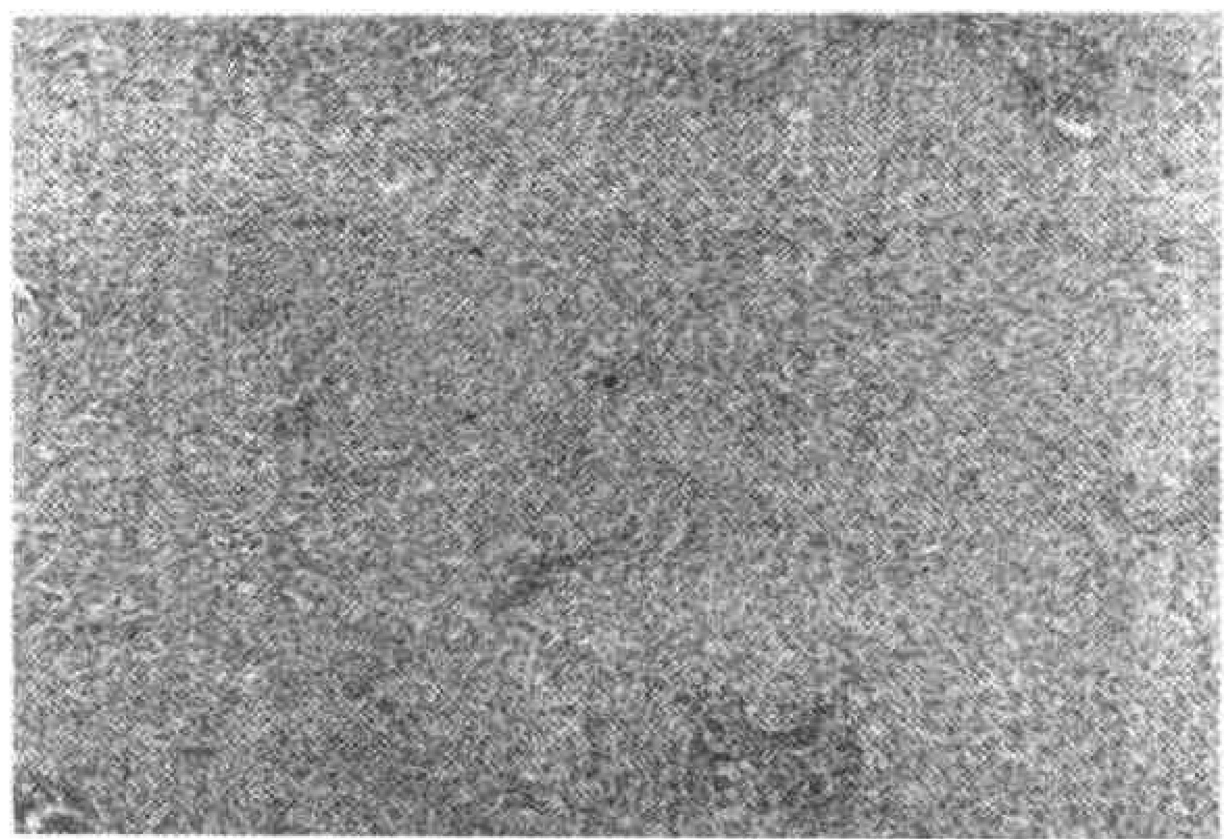
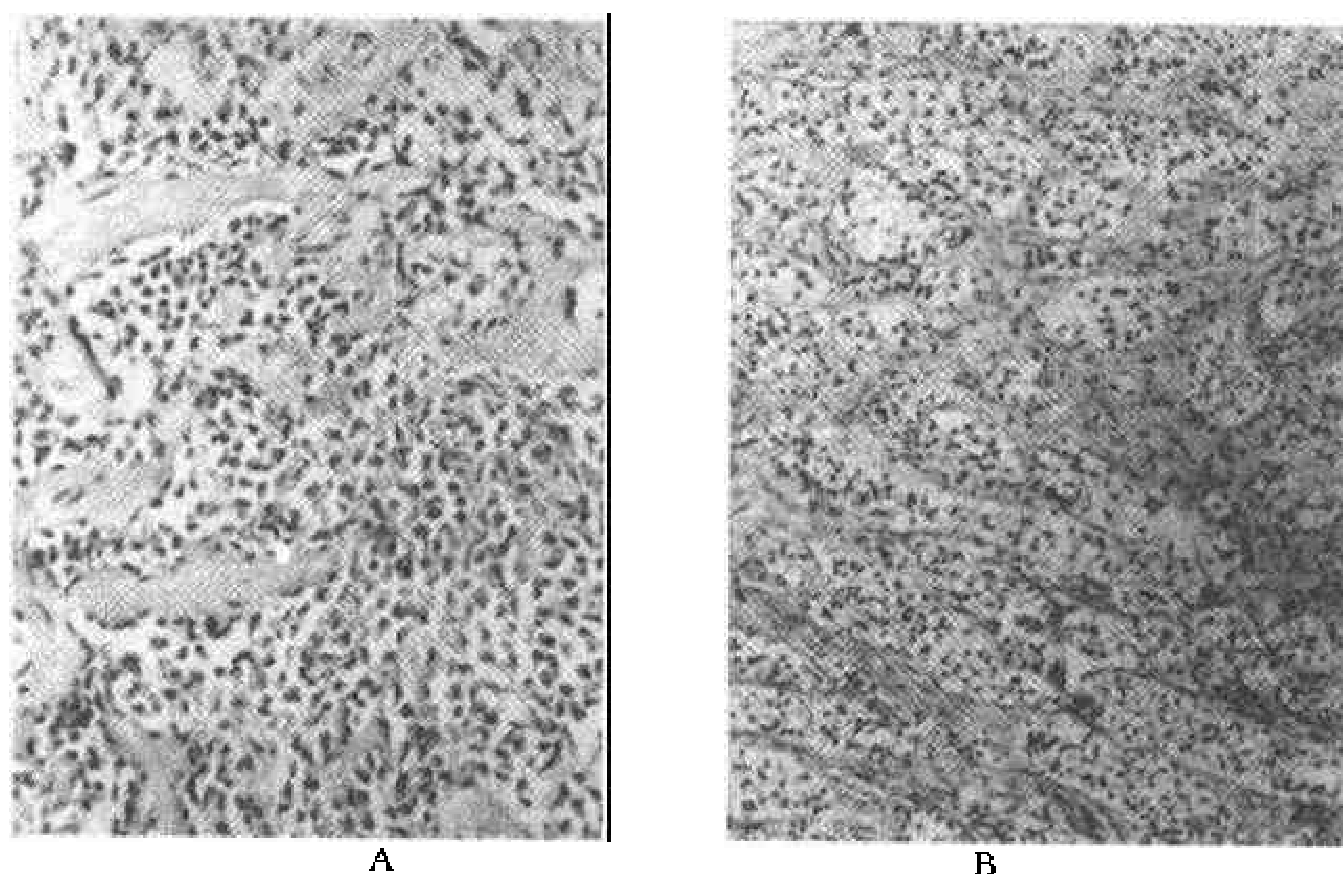


图 6-3-6 肌上皮瘤，梭形细胞型



A　　B

图 6-3-7 肌上皮瘤
A 图为浆细胞样型 B 图为透明细胞型

【病理】

有薄的包膜，包膜可以不完整，肿瘤由较单一的嗜酸细胞构成，常排列成小梁状或腺管样，并呈实性片状分布，瘤细胞体积大，圆形或多边形，细胞核居中，小而深染或大而空泡状，胞浆丰富，嗜酸性，并含大量细小的嗜酸性颗粒（图 6-3-8），这些颗粒 PTAH 染色阳性，电镜下为大量变形扩张的线粒体。肿瘤间质很少。该瘤可含数量不等的透明细胞，数量多时称为透明细胞嗜酸性腺瘤。PTAH 染色有助于与其他涎腺透明细胞肿瘤鉴别。

导管乳头状瘤

分为三种亚型：

（1）内翻性导管乳头状瘤（inverted ductal papilloma）：仅见于成人小涎腺，多见于下唇。临床表现为无症状的粘膜下结节。来自排泄管的鳞状上皮向管周结缔组织内呈乳头状增生，增生的上皮内可有小囊和粘液细胞出现。

（2）导管内乳头状瘤（intraductal papilloma）：常见于小涎腺，以唇部好发，镜下表现为粘膜下一扩张的单囊结构，内衬单层或双层排列的立方或柱

状细胞，有较多呈树枝状的乳头状突起突入囊腔。

（3）乳头状涎腺瘤（sialadenoma papilliferum）：常见于小涎腺、以腭部好发，常见于老年男性，临床表现为外生乳头状，似鳞状细胞乳头状瘤。低倍镜下示许多外生性的鳞状细胞乳头状突起，与深层的导管上皮乳头状增生相延续，形成的导管样结构内衬双层柱状细胞或鳞状细胞，并有乳头突入囊腔，形态与乳头状囊性汗腺瘤相似，术后极少复发。

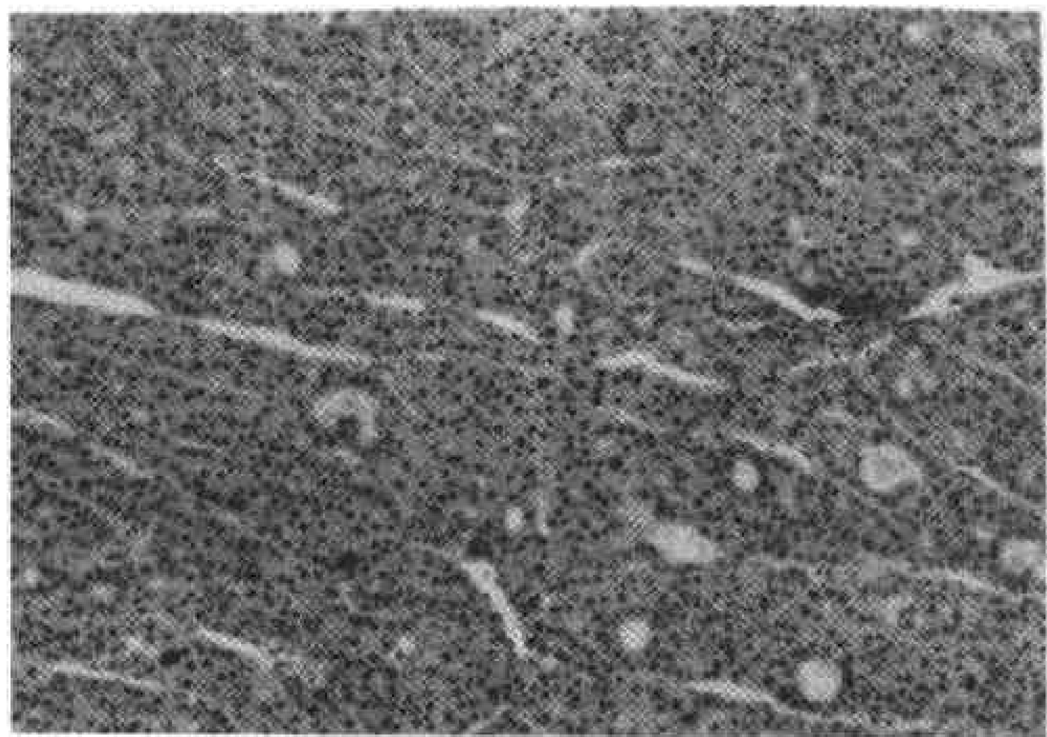


图 6-3-8 嗜酸性腺瘤

囊腺瘤

（1）乳头状囊腺瘤（papillary cystadenoma）：形态上类似于 Warthin 瘤，但没有淋巴样间质，腺腔扩大为不规则囊腔，与导管内乳头状瘤相比，该瘤呈多囊状，并有许多乳头突入囊腔，衬里上皮形态多样，该瘤具有局部侵袭性，如手术不彻底，术后易复发。

（2）粘液性囊腺瘤（mucinous cystadenoma）：境界清楚，囊腔内衬粘液细胞，无细胞异形性及浸润性生长，需特别注意与粘液腺癌鉴别。

三、涎腺上皮源性恶性肿瘤

（一）粘液表皮样癌

粘液表皮样癌（mucoepidermoid carcinoma）是最常见的涎腺恶性肿瘤之一，根据四川大学华西口腔医院的资料，约占全部涎腺肿瘤的 8.45%，占涎腺恶性肿瘤的 19.76%。好发于腮腺和腭部，可发生于任何年龄，以中老年女性居多，在儿童，粘液表皮样癌是最常见的涎腺恶性肿瘤。高分化粘液表皮样癌临床上大多表现为无痛性包块，与多形性腺瘤相似，低分化的粘液表皮样癌生长较快，常有疼痛、溃疡及面瘫。少数情况下可发生于颌骨，称颌骨中央性粘液表皮样癌。

【病理】

该瘤由粘液细胞，表皮样细胞，中间细胞以不同的比例混合而成，粘液细胞呈杯状、立方状或柱状，胞浆丰富，内含大量粘液，核小，位于基部，粘液染色阳性，常排列成腺管样或囊腔样结构，可有粘液细胞乳头突入其中，有时夹杂在表皮样细胞之间，表皮样细胞呈多边形、有细胞间桥，似鳞状上皮的棘细胞，中间细胞似基底细胞，细胞小，核深染，可分化为粘液细胞及表皮样细胞，由于表皮样细胞的水性变，有时可出现数量不等的透明细胞，甚至以透明细胞为主，还可出现嗜酸性细胞化生，根据囊腔形成的数量，细胞的异形性，三种细胞的比例，可将该瘤分为高、中、低度恶性肿瘤。

低度恶性或高分化的粘液表皮样癌肉眼观包膜不完整或无包膜，但周界较清楚，肿瘤直径常小于 4cm，镜下以粘液细胞及分化良好的表皮样细胞为主，中间细胞较少，细胞异形性小，囊腔结构明显（图 6-3-9）。

高度恶性或低分化粘液表皮样癌肉眼观周界不清，切面均匀致密，常有出血坏死，肿瘤直径常超过 4cm，镜下由分化较差的表皮细胞和中间细胞形成实性团片，囊腔极少，粘液细胞不足 10%，有明显的核异形性及较多的核分裂象，有时与鳞癌难以鉴别，借助粘液染色有助于识别个别散在的粘液细胞，此型浸润性强（图 6-3-10）。

中度恶性或中分化粘液表皮样癌介于高分化和低分化之间，常表现为成片、成巢的表皮样细胞或透明细胞（图 6-3-11）。



图 6-3-9 高分化粘液表皮样癌

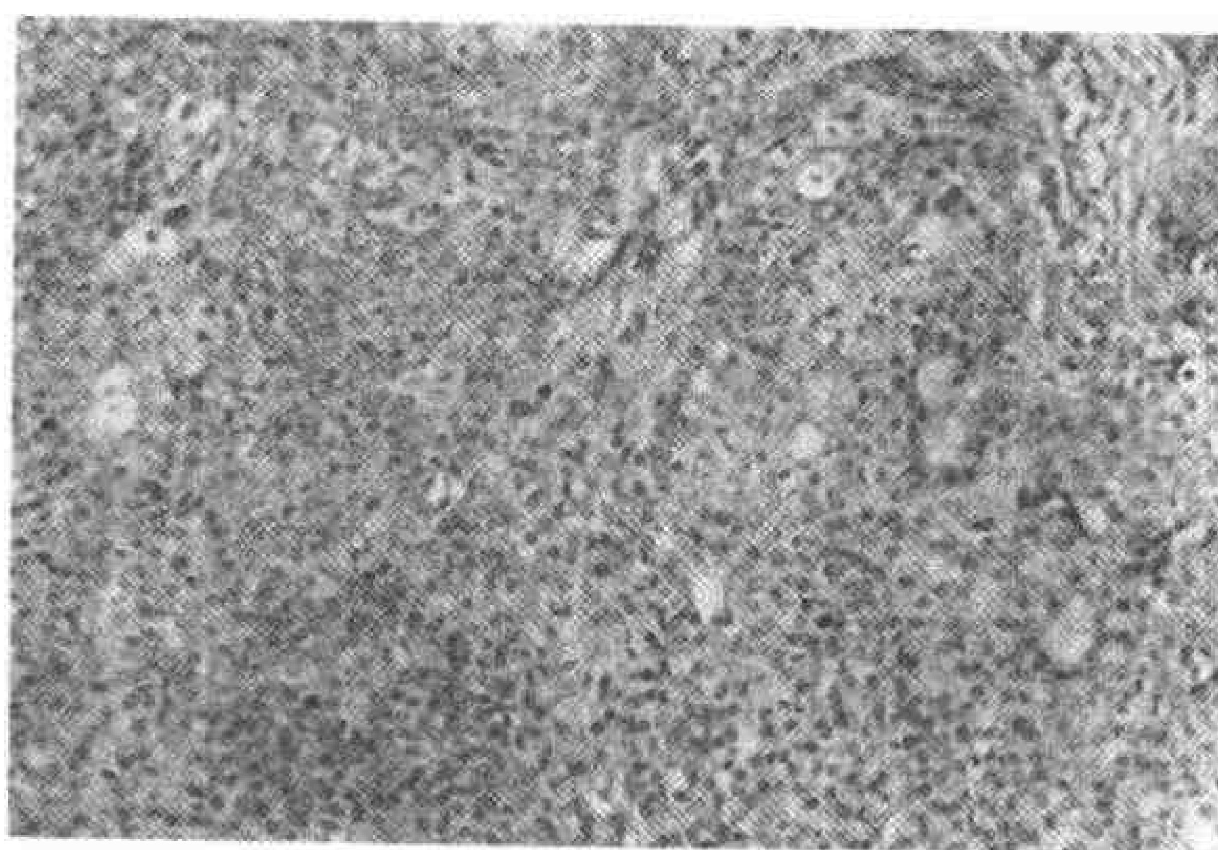


图 6-3-10 低分化粘液表皮样癌

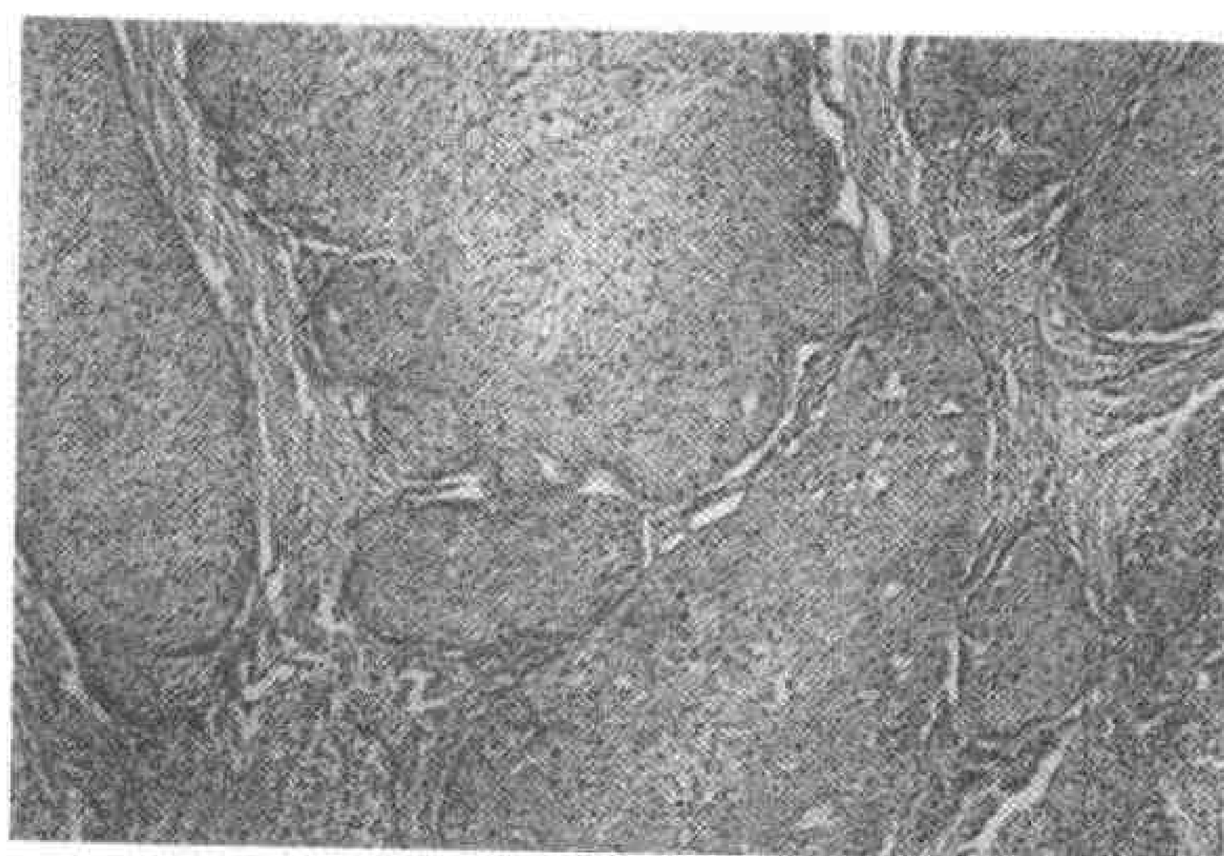


图 6-3-11 中分化粘液表皮样癌

肿瘤间质为致密结缔组织，可玻璃样变，常有淋巴细胞灶性浸润，后者是由于溢出的粘液所致的炎症反应。

【生物学行为】

肿瘤呈浸润性生长，高分化肿瘤预后较好，90%的病人可治愈，低分化肿瘤预后较差，仅30%的病人存活，中分化者介于二者之间。如发生在儿童预后较成人为好。发生在颌下腺者预后较腮腺者差，舌根部者预后较差。

（二）腺样囊性癌

腺样囊性癌（adenoid cystic carcinoma）是较常见的涎腺恶性肿瘤，据四川大学华西口腔医院的资料，约占全部涎腺肿瘤的9.79%，占涎腺恶性肿瘤的22.9%。好发于中年人（40岁左右），女性稍多于男性，腭部最为多见（30.18%），颌下腺（15.98%）、腮腺（13.61%）次之，舌下腺很少发生肿瘤，一旦发生，应首先考虑为腺样囊性癌，临床上表现为缓慢生长的包块，但该瘤易于早期浸润神经，引起感觉异常、麻木和疼痛，发生在腮腺者，可导致面瘫。发生在腭部者粘膜表面可以光滑或有溃疡。

【病理】

肉眼见此瘤为圆形或结节状，平均直径为3cm，质稍硬，无包膜，常侵犯邻近组织，光镜下由导管细胞及肌上皮细胞共同构成，瘤细胞小，核深染，较为一致，胞浆少，周界不清，与基底细胞相似，根据瘤细胞排列方式的不同，分为三型：筛状型、小条索、小团块、小管型和实体型。

筛状型是最典型的特征性结构，瘤细胞排列成大小不等形态不规则的团块，其中含许多大小不等的圆形的微小囊腔，呈筛孔状，与藕的横断面相似，微囊由肿瘤性肌上皮细胞围绕，内含淡蓝色的粘液样物质，为肿瘤性肌上皮细胞的产物（图6-3-12），电镜下为基板样物质、星状颗粒性粘液样物和胶原原纤维。胶原原纤维可呈玻璃样变，占据整个微囊，若该产物大量蓄积可包绕分割肿瘤团块或条索，破坏筛状结构，被分隔成小团块、小条索的瘤细胞周围为大量红染的玻变物质，此种结构常造成诊断上的困难。



图6-3-12 腺样囊性癌 筛状型

小条索、小团块、小管型：肿瘤细胞排列成小条索、小团块或小管样，可见内衬导管上皮并围以变异肌上皮细胞的真性腺样小管。

实体型：肿瘤细胞排列成大的实性团块，其中的微囊小而数量少，团块中央常发生坏死，可见核分裂（图6-3-13）。

以上几种结构可出现在同一肿瘤，根据主要结构确定类型，不管哪一型总可以找到特征性的筛状结构，肿瘤间质常有粘液样变或玻璃样变。瘤细胞包绕及浸润神经是该瘤的另一特征（图6-3-14）。

【生物学行为】

虽然生长缓慢，但无包膜，该瘤侵袭性极强，有沿着或围绕神经、血管和胶原纤维生长的倾向。沿着神经生长可引起神经症状，沿着并围绕血管生长，使血

管收缩障碍，术中易出血，且易发生远处转移，淋巴结转移少见。所有的腺样囊性癌不管亚型如何，在原发瘤切除后许多年均可发生复发，转移，5年生存率高达70%，但术后20年生存率仅有20%，肺是最常受累的器官，其次是骨和肝，局部淋巴结转移者较少。四川大学华西口腔医院总结的180例腺样囊性癌中，以实体型预后最差，小条索、小团块、小管型侵袭力较强，常侵犯神经、血管或侵入腺体，筛状型预后较好。发生在上颌窦及颌下腺者预后较差。该瘤术后的长期随访很有必要。对肿瘤组织DNA含量及倍体分析有助于评估病人预后。

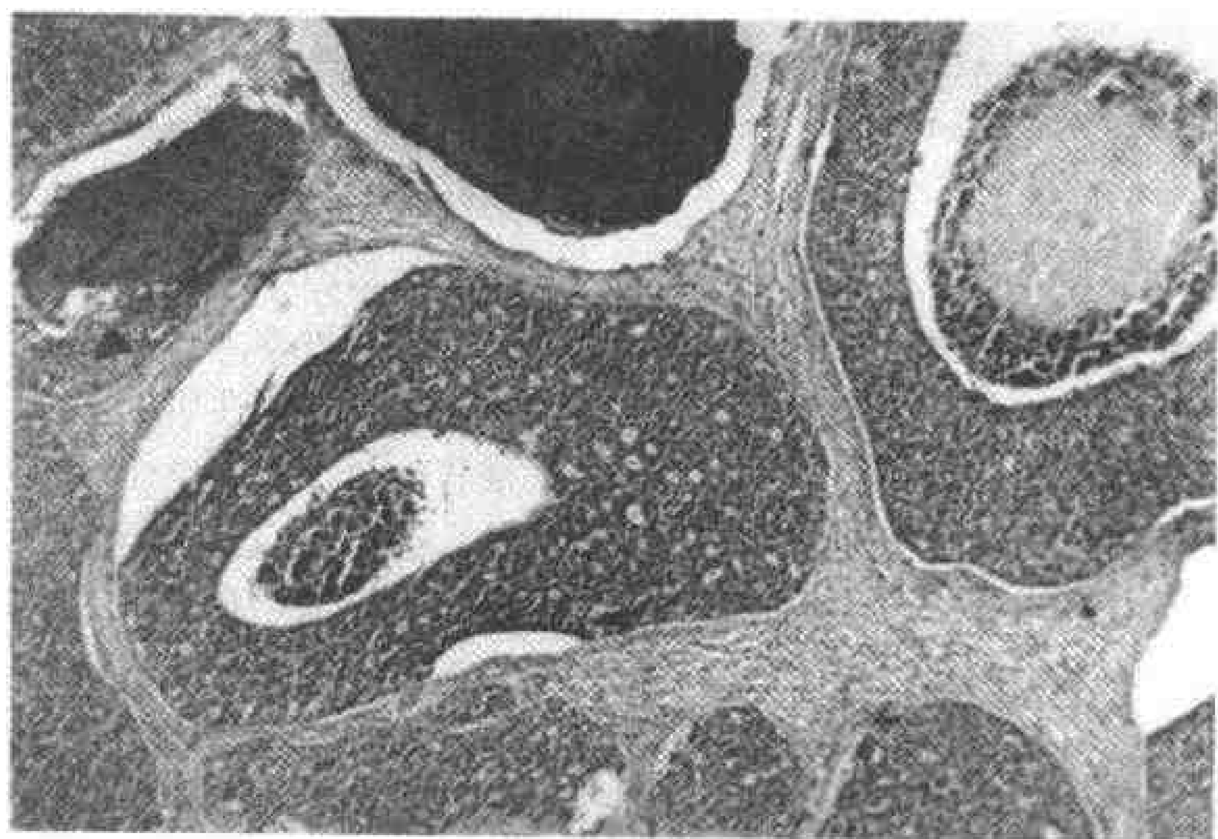


图6-3-13 腺样囊性癌实体型

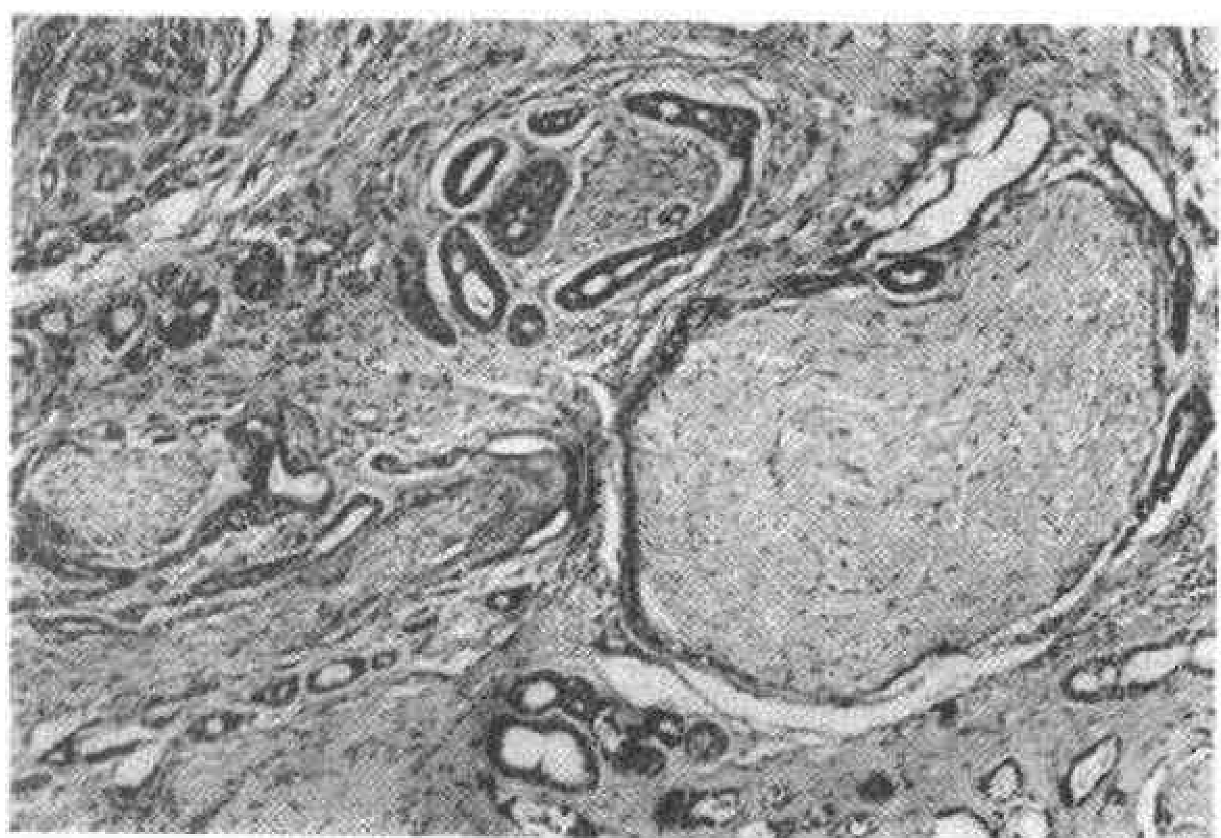


图6-3-14 腺样囊性癌浸润神经

【鉴别诊断】

①多形性腺瘤：该瘤也有腺管样结构，粘液样及玻璃样变区域，但缺乏筛状结构，腺样囊性癌侵袭性更强，无包膜，无软骨样区域，肿瘤性上皮与间质界限清楚，细胞较小，胞浆少，核深染。②基底细胞腺瘤：需与腺样囊性癌小条索、小团块、小管型鉴别。该瘤的瘤细胞较大，核染色较浅，胞浆较丰富肿瘤团块周边细胞呈栅栏状排列，有完整包膜。③涎腺导管癌：该瘤常见中央坏死的实性团块，需与腺样囊性癌实体型鉴别，与腺样囊性癌相比，该瘤的瘤细胞大，胞浆丰富，嗜酸性，异形性较大，核分裂象多见。酷似乳腺的粉刺样导管癌。

（三）腺泡细胞癌

腺泡细胞癌（acinic cell carcinoma）好发于腮

腺（81%），约占腮腺肿瘤的1%～3%，四川大学华西口腔医院的资料占全部涎腺肿瘤的1.79%，占涎腺恶性肿瘤的4.19%。发生于腮腺者仅占56%，这比国外资料上的比例(81%)要低得多，其他大小涎腺均可发生。男性略为多见(国外文献报道女性多见)，可发生于任何年龄，高峰年龄段为40～49岁，临床表现为缓慢生长的包块，有时出现疼痛。

【病理】

肿瘤有包膜，但不完整，镜下见该瘤呈浸润性生长，组织结构及细胞形态变化都较大，细胞形态表现为腺泡样，闰管样，空泡样，非特异性腺上皮及透明细胞，最具特征性的细胞为浆液性腺泡样细胞，有丰富的嗜碱性颗粒状胞浆，PAS染色为阳性，核圆形或多角形，小而深染，偏心位；闰管样细胞类似正常涎腺组织的闰管上皮细胞，细胞立方状，体积小，核大居中，胞浆少，弱嗜酸性或嗜碱性，不含颗粒；空泡样细胞，形态似腺泡细胞，胞浆中含大小、数目不等的空泡；透明细胞胞体大，圆形，胞浆空亮，核小而深染，位置居中或偏位；非特异性腺上皮细胞缺乏上述四种细胞的特征性结构，核分裂罕见。组织形态多样，常表现为实性片状或腺泡状，由于瘤细胞具有分泌功能，而瘤组织中缺乏导管系统，以致分泌物积聚形成许多小的腔隙似窗格样结构，若此腔隙彼此融合，残存之上皮条索围以血管和结缔组织中轴则形成乳头囊状结构，所有这些细胞类型和组织形态可见于同一肿瘤。肿瘤间质少，常有淋巴细胞浸润(图6-3-15)。采用淀粉酶免疫组化染色可识别腺泡细胞癌中的透明细胞。

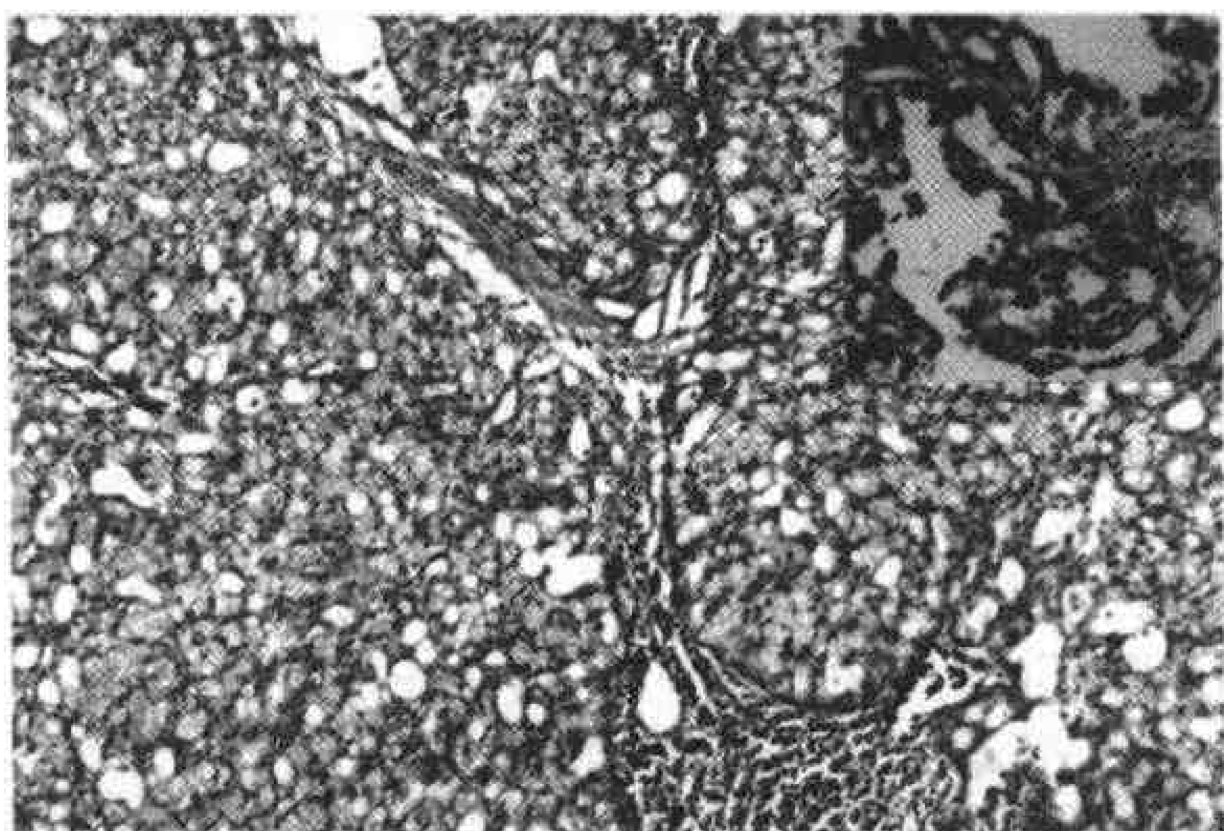


图6-3-15 腺泡细胞癌
右上图为乳头囊状结构区域

【生物学行为】

是一种低度恶性肿瘤，约1/3的病人出现复发，10%～15%的病人可发生转移，病死率为6%～26%。发生于小涎腺者预后好于大涎腺。四川大学华西口腔医院对23例腺泡细胞癌的组织形态及随访结果进行了总结分析，该组资料的复发率为30.5%，病死率为8.7%，闰管样细胞为主者，预后较差。而国外多数学者的研究认为细胞类型及组织学分型预后意义不大。

（四）多形性低度恶性腺癌（终末导管癌）

多形性低度恶性腺癌（polymorphous low-grade adenocarcinoma，PLGA）又称终末导管癌（terminal duct carcinoma），是近十多年来提出的好发于小涎腺的低度恶性肿瘤。据四川大学华西口腔医院的资料约占全部涎腺肿瘤的2%，占涎腺恶性肿瘤的4.67%，以前常将此瘤归人多形性腺瘤、腺癌或腺样囊性癌。该瘤好发于腭部和口内其他小涎腺，50岁以上的女性多见。临床上常表现为缓慢生长的无痛性、无溃疡性包块。预后较好，复发率约为20%，转移、死亡率均较低。

【病理】

肉眼观肿瘤界限清楚，镜下该瘤无包膜，呈浸润性生长，病理学特征主要表现为细胞学上的一致性和组织学上的多样性，瘤细胞中等大小，形态规则，核圆或卵圆形、淡染，核分裂少见，组织形态多样，表现为实性片状、条索、小梁状、导管样、

囊状或乳头囊状，可有筛状结构，浸润边缘常呈单列细胞纵队排列结构，间质常有粘液样变或玻璃样变（图 6-3-16），瘤细胞包绕神经、血管生长现象常见，需与腺样囊性癌鉴别。

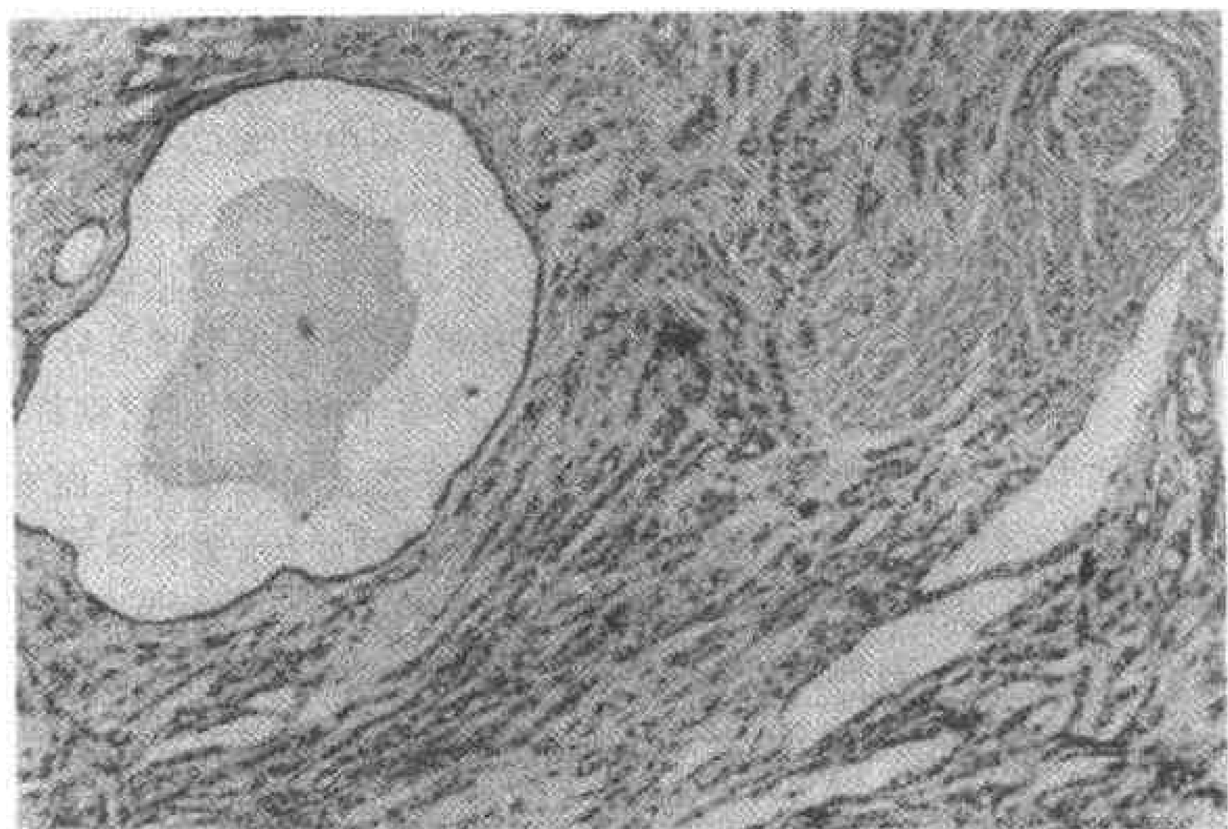


图 6-3-16 多形性低度恶性腺癌

【鉴别诊断】

①腺样囊性癌：与该瘤的预后差异较大，二者的鉴别显得尤为重要。腺样囊性癌的细胞较小，胞浆少，核染色深，很少有乳头囊状结构。癌胚抗原（CEA）免疫组化染色有助于二者鉴别，与 PLGA 相比；腺样囊性癌有较高的 CEA 表达率。②多形性腺瘤：可有软骨样组织，包膜较完整，不像 PLGA 无包膜，明显地向周围组织浸润。

（五）恶性混合瘤（癌在多形性腺瘤中）

恶性混合瘤（malignant mixed tumor）又称癌在多形性腺瘤中（carcinoma in pleomorphic adenoma），根据四川大学华西口腔医院的资料，约占涎腺肿瘤的 4.18%，占涎腺恶性肿瘤的 9.69%，该瘤可分为癌在多形性腺瘤中、癌肉瘤、转移性多形性腺瘤三型。90%以上系良性多形性腺瘤上皮成分的恶变所致，既有典型的癌的特征，又有良性多形性腺瘤的结构，故此瘤也称为癌在多形性腺瘤中。临床上该瘤发病的平均年龄比多形性腺瘤大 10～15 岁，多数病人病程长，只在近期肿块有明显的生长加快，出现疼痛、麻木、面瘫、溃疡等症状，少数病人病程短，一开始就有症状或表现为无痛性包块。好发于腮腺，女性略微多见。随着多形性腺瘤病程的延长，恶变率明显增高。

【病理】

肉眼观瘤体较大，直径常大于 5cm，包膜不完整或无包膜，切面常见出血、坏死区。光镜下癌在多形性腺瘤中的良性多形性腺瘤区域可大可小，另一区域表现为癌，上皮细胞成分丰富，细胞异形性大，核分裂易见，可有大片的坏死，肿瘤浸润周围组织、血管、神经等，最可靠的恶性证据是浸润破坏性生长及核分裂数增加，Ryan 等认为核分裂数超过 1M/1HPF 可诊断为恶性，四川大学华西口腔医院对 152 例良恶性混合瘤（其中恶性混合瘤 84 例）的多项临床病理指标结合随访结果进行了多元统计分析，结果提示核分裂数超过 4M/10HPF 可诊断恶性。癌的类型主要为腺癌和未分化癌，其次为粘液表皮样癌、鳞状细胞癌、腺样囊性癌、多形性低度恶性腺癌。出现细胞异形性、小灶性坏死、出血、营养不良性钙化、明显玻璃样变及浸润包膜时提示该瘤有恶变可能，应予高度重视。如仅仅是灶性癌变，局限于包膜内，为非侵袭性癌。只有当癌的成分浸润包膜时，才称侵袭性癌（图 6-3-17）；

癌肉瘤型：相当罕见，在本组的 84 例恶性混合瘤中，此型只有 5 例，原发瘤及转移瘤都具有癌和肉瘤两种形态，常以肉瘤成分为主，软骨肉瘤最多见，也可为纤维肉瘤、骨肉瘤、脂肪肉瘤或恶性纤维组织细胞瘤。癌的成分主要为低分化腺癌和未分化癌（图 6-3-18）。

转移性多形性腺瘤：无论原发瘤或转移瘤均表现为良性多形性腺瘤特征，转移到骨和肺最为常见。该瘤非常罕见，四川大学华西口腔医院病理档案中仅有一例，患者是一 45 岁女性，右颌下包块 23 年，

左头顶部包块8年，枕后部包块7个月，三处包块均经活检证实为多形性腺瘤，但无恶性证据。

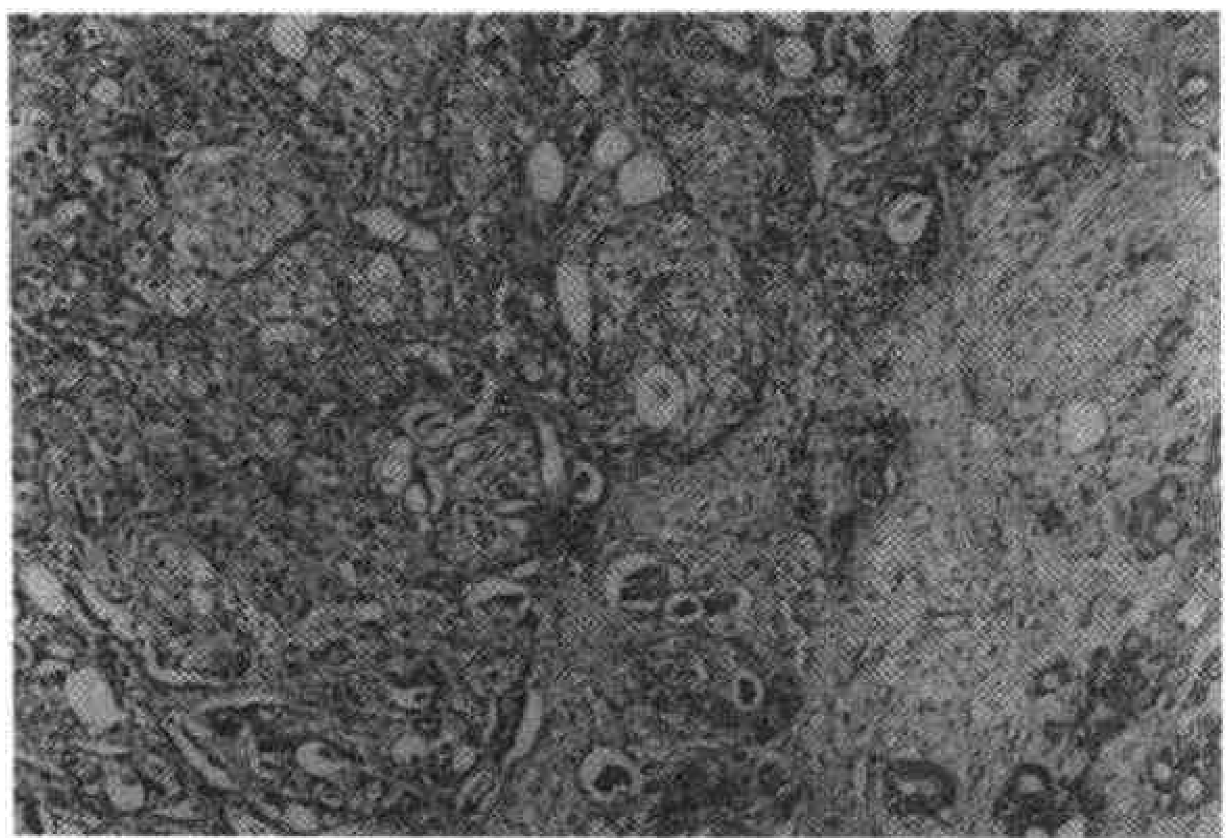


图6-3-17　癌在多形性腺瘤中

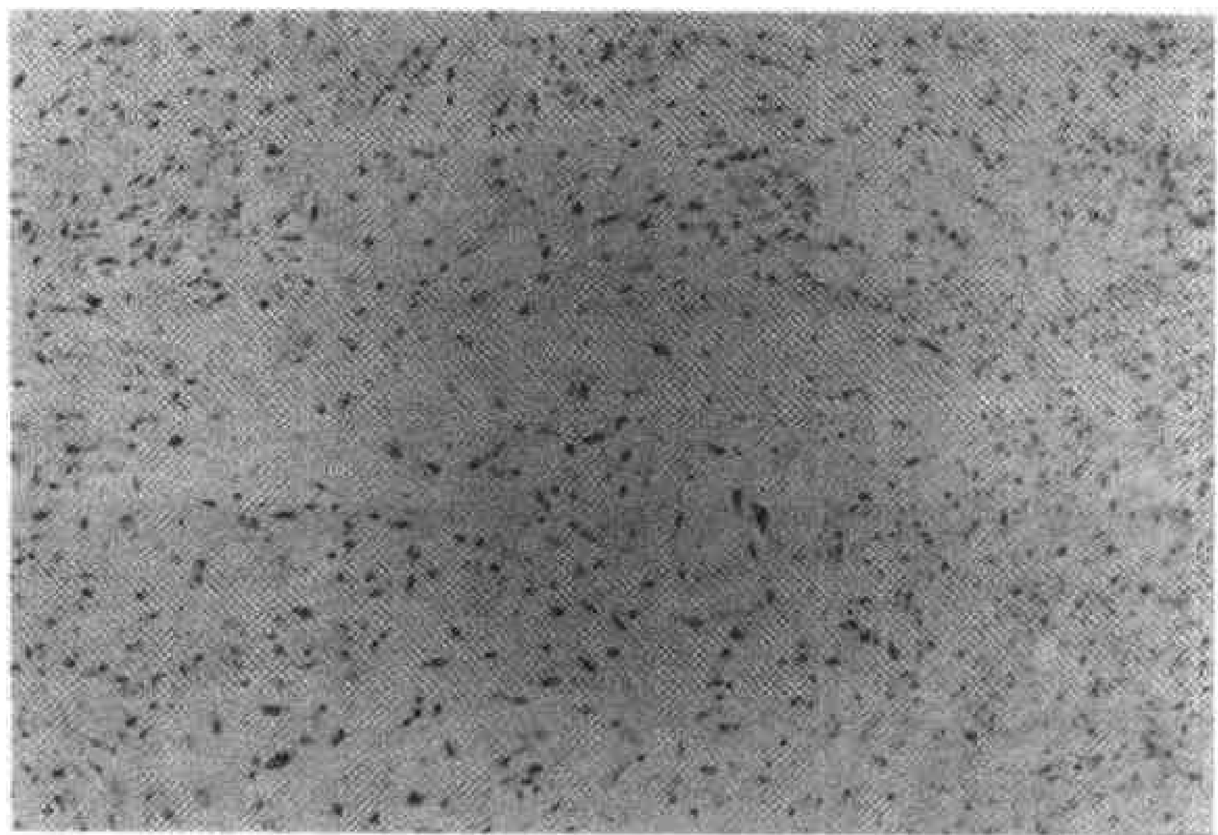


图6-3-18　恶性混合瘤：癌肉瘤型之软骨肉瘤区

【生物学行为】

癌在多形性腺瘤中非侵袭型实际上是一种原位癌，只限于包膜内，预后与良性多形性腺瘤类似；侵袭性癌的预后与肿瘤浸润深度及癌的类型有关，总的病死率约为39%，低分化癌型预后最差，五年生存率为0，核分裂大于4M/10HPF，肿瘤细胞低分化及间质明显玻璃样变者，预后较差，从细胞类型来看，出现异形透明细胞者，预后较差，浆细胞样细胞较多时，预后较好；癌肉瘤型为高度恶性肿瘤，术后5年生存率为20%；转移性多形性腺瘤极为罕见，据文献报道约有50%的病人死于肿瘤转移。

（六）恶性肌上皮瘤（肌上皮癌）

恶性肌上皮瘤（malignant myoepithelioma，MME）又称肌上皮癌（myoepithelial carcinoma），较为罕见，根据四川大学华西口腔医学院的资料，约占涎腺肿瘤的1.86%，占涎腺恶性肿瘤的4.31%，好发于腮腺，50岁以上的老年人多见。该瘤的生物学行为差异较大，有的预后较好，有的预后很差，术后5年生存率为33%～50%。

【病理】

常无包膜，细胞学特征及组织学结构与肌上皮瘤相似，但有细胞异形性，核分裂易见及浸润性生长等恶性征象，肿瘤性肌上皮细胞呈梭形、浆细胞

样、上皮样或透明细胞样，间质较丰富，常有粘液变性。该瘤（特别是梭形细胞型）有时易与肉瘤混淆（图 6-3-19）。角蛋白、S-100 蛋白、平滑肌肌动蛋白、GFAP 的免疫组化染色呈阳性有助于鉴别诊断。据四川大学华西口腔医院总结的 17 例肌上皮癌中透明细胞型预后较差，浆细胞样型预后较好。

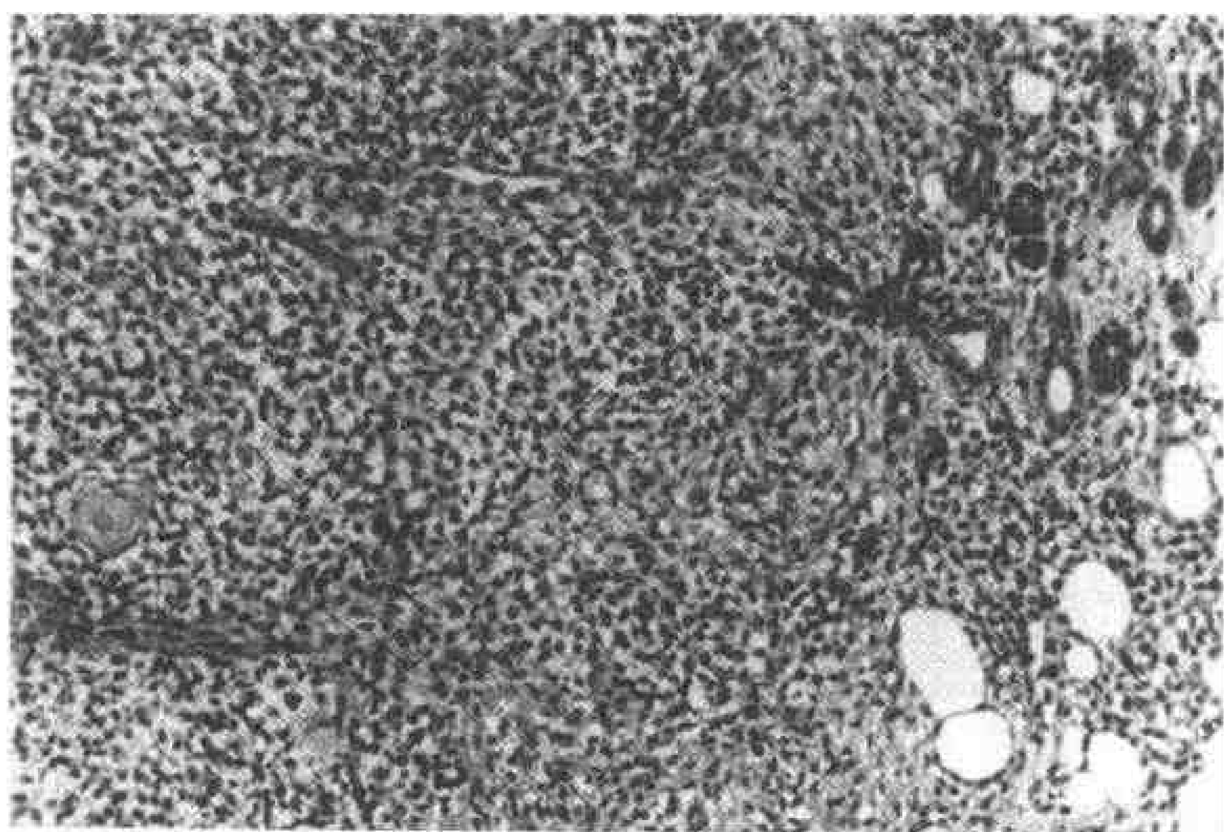


图 6-3-19 恶性肌上皮瘤 梭形细胞型

（七）其他不常见的癌

乳头状囊腺癌

乳头状囊腺癌（papillary cystadenocarcinoma）约占涎腺肿瘤的 1.54%，占涎腺恶性肿瘤的 3.51%，以腮腺多见，腭部次之。术后复发率较高，瘤细胞为立方或柱状，体积较大，胞浆丰富，形成大小不等的囊腔，有许多分支乳头突人，乳头中心有一窄的纤维索，与良性乳头状囊腺瘤不同的是该瘤无包膜，有细胞异形性，核分裂易见，乳头分级多及明显的浸润性生长等（图 6-3-20）。

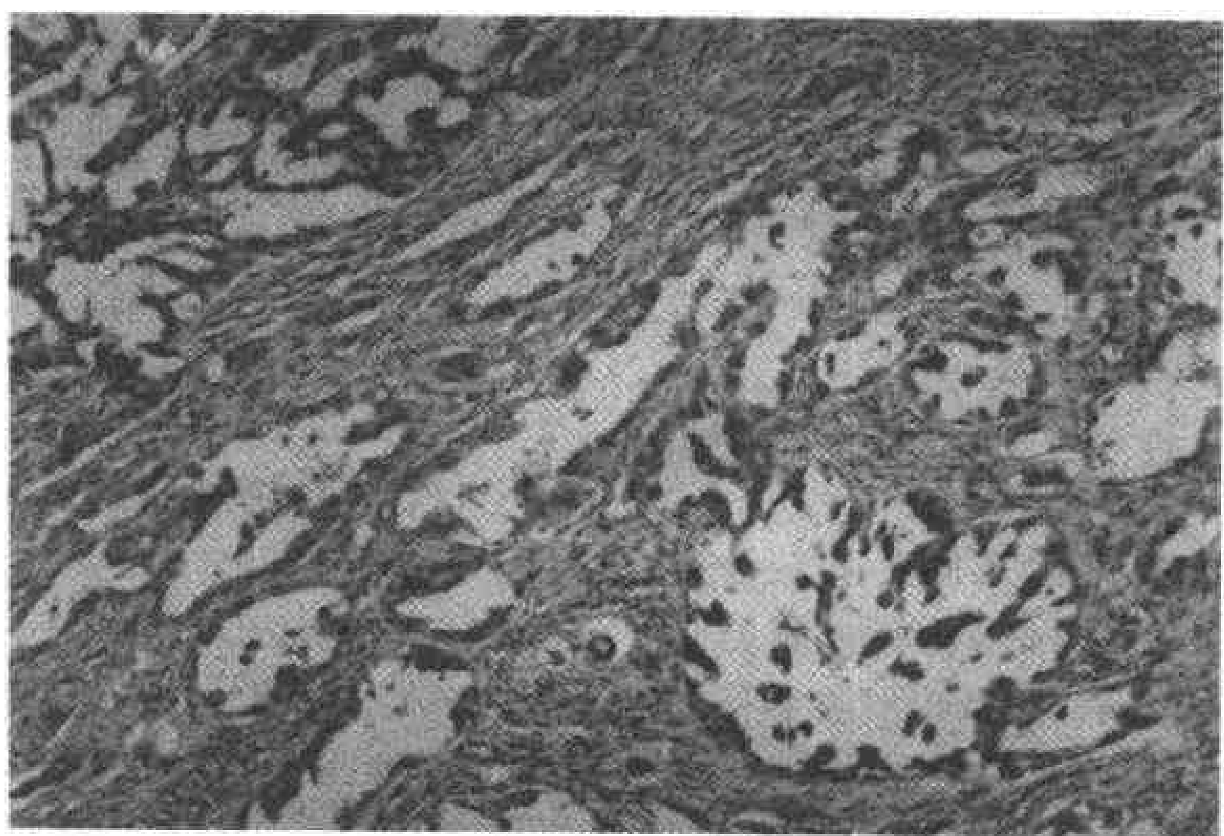


图 6-3-20 乳头状囊腺癌

涎腺导管癌

涎腺导管癌（salivary duct carcinoma）是一非常罕见的高度恶性涎腺肿瘤，几乎只发生在腮腺，60 岁以上的老年人。该瘤侵袭性强，常有颈部淋巴结和远处转移，大多数病人死于 3 年以内，肿瘤大部分由界限清楚的上皮团块构成，团块中央常发生坏死，可出现筛状结构，与乳腺粉刺癌极为相似，肿瘤细胞较大，胞浆丰富，嗜酸性，核异形性明显，核分裂像多见，间质常有纤维增生（图 6-3-21）。



图 6-3-21　涎腺导管癌

嗜酸性腺癌

嗜酸性腺癌（oncocytic carcinoma）极为罕见，病程较短，可发生区域淋巴结或远处转移，预后与肿瘤大小有关，由恶性的嗜酸细胞构成，与嗜酸性腺瘤不同的是嗜酸细胞有异形性，呈浸润性生长，无包膜，肿瘤浸润神经、血管现象多见。

上皮-肌上皮癌

上皮-肌上皮癌（epithelial-myoepithelial carcinoma）好发于腮腺，老年女性，临床表现与多形性腺瘤相似，生长缓慢，少数病人有疼痛、麻木等症状，术后复发率低，颈淋巴结转移率为 10%～20%，远处转移少见。肉眼观包块表面呈结节状，有包膜，但不完整，镜下纤维结缔组织将肿瘤分隔为小叶状，肿瘤由两种细胞构成，一种为暗细胞，小而深染，立方状或柱状，呈导管样排列，认为是导管细胞；另一种为亮细胞，胞浆透明，常围绕在导管样结构外周，认为是肌上皮细胞，构成双套层腺管样结构，外套层透明细胞可为单层或多层，此两种细胞在肿瘤中的比例差异较大，常以透明细胞为主，并可形成实质性的透明细胞肌上皮团块，片块间有基底膜环绕。神经、血管浸润现象可见，核分裂象罕见（图 6-3-22）。该瘤是一低度恶性涎腺肿瘤，来自四川大学华西口腔医院的 8 例有随访资料的上皮肌上皮癌中 2 例术后死亡，3 例术后复发，3 例术后健在，无复发。

腺癌

腺癌（adenocarcinoma）镜下形态多样，有程度不等的腺管样分化，但又不能归人某一特定类型的癌。肿瘤大多是高度恶性，部分为低度恶性。

小细胞癌

小细胞癌（small cell carcinoma）是组织学、生物学行为、组织化学反应均与肺的小细胞癌类似的一类涎腺恶性肿瘤。属于高度恶性肿瘤，预后较差。电镜下分为两类：一类是小细胞神经内分泌癌，含有致密核心的神经内分泌颗粒，神经特异性烯醇化酶（NSE）及嗜铬素（chromogranin）免疫组化染色阳性。另一类为没有神经内分泌颗粒的小细胞导管癌。必须排除肺源性小细胞癌才能诊断为该瘤。

未分化癌

未分化癌（undifferentiated carcinoma）是指分化很差，不能归人任何特定类型的上皮源性恶性肿瘤。属于高度恶性肿瘤。肿瘤直径大于 4cm 者预后极差。其中伴有淋巴样基质的未分化癌，即恶性淋巴上皮病损，是一种独立而特殊的类型，非常罕见，与 EB 病毒感染有关，好发于蒙古人种，中国南方人较多。据四川大学华西口腔医院 27 例统计，该瘤男女发病无明显差异，平均发病年龄为 41 岁，平均病程为一年，好发于腮腺（74%），其次颌下腺（18.5%），大多数患者有局部疼痛等症状。镜下可见未分化的癌细胞呈岛状和大片状与丰富的淋巴细胞、浆细胞混杂在一起，瘤细胞体积大，胞浆少，核呈

空泡状，核仁明显，组织学上与鼻咽部的未分化淋巴上皮癌无法区别，必须仔细检查鼻咽部，排除鼻咽癌转移后才能诊断该瘤。据四川大学华西口腔医院资料，该瘤病死率为36.8%，组织学上间质纤维结缔组织多，玻璃样变明显者预后较纤维结缔组织少，淋巴样间质丰富者差（图6-3-23）。

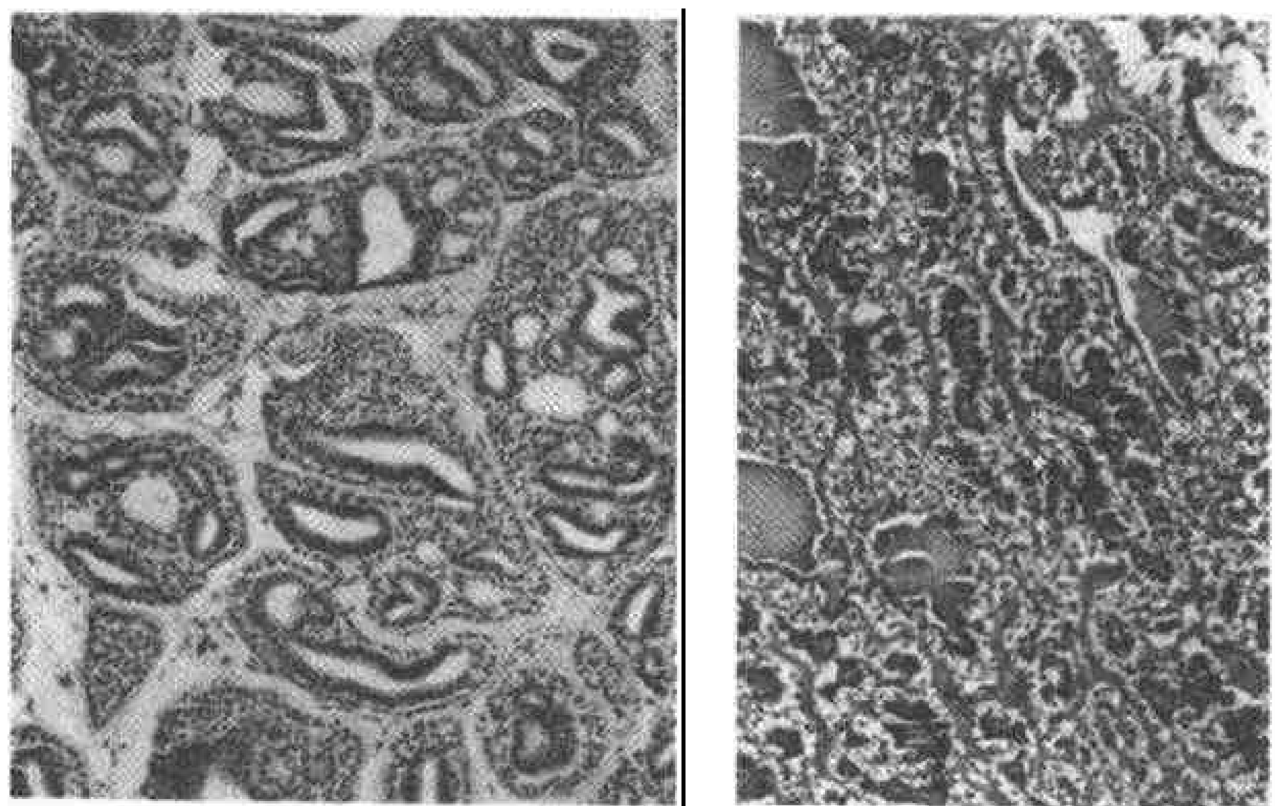


图6-3-22 上皮-肌上皮癌
右图有较多的透明细胞

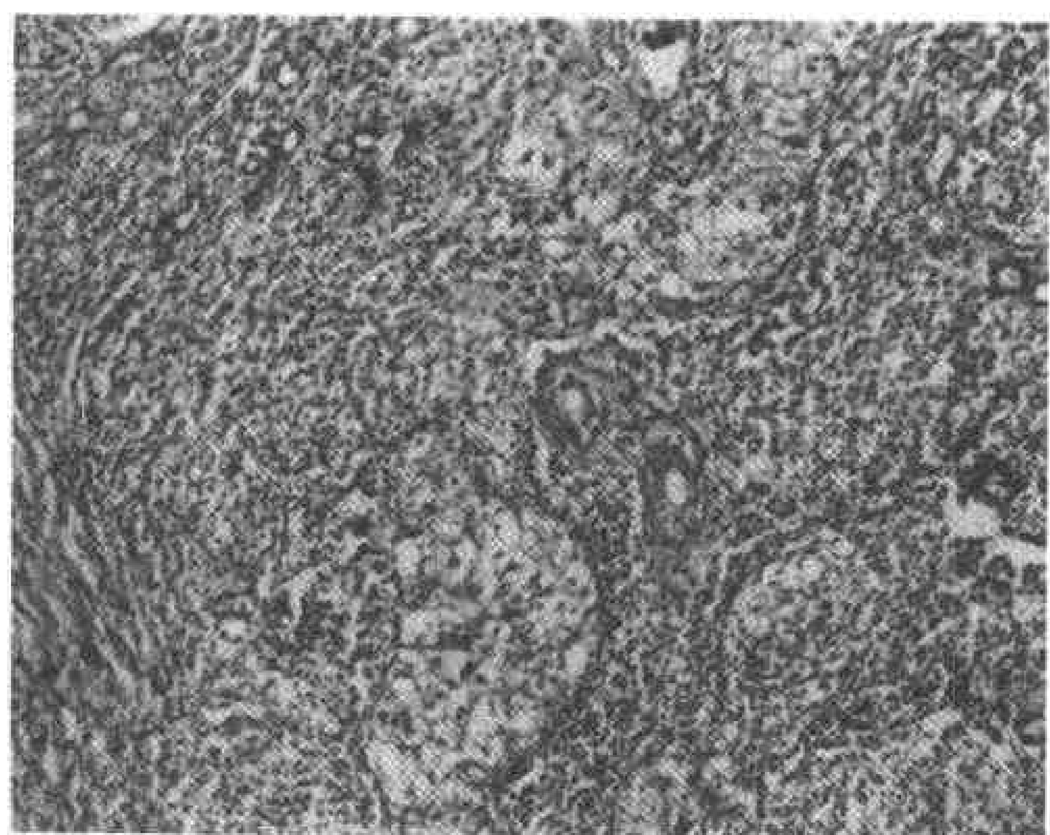


图6-3-23 恶性淋巴上皮病损

四、非上皮性肿瘤

恶性淋巴瘤

涎腺的淋巴组织可以认为是粘膜相关淋巴组织的一部分，同时具有外周淋巴样组织（如咽环）的特征，涎腺的恶性淋巴瘤（malignant lymphomas）可以仅仅是涎腺受累或作为全身淋巴结受累的一部分。原发性恶性淋巴瘤狭义的诊断标准是：临床上没有可扪及的体表淋巴结病，胸部X线检查无纵隔淋巴结肿大，白细胞计数正常，无肝、脾、肠及其他淋巴结病变。

涎腺恶性淋巴瘤占涎腺肿瘤的1.7%。大多数为结外非霍奇金淋巴瘤（85%），多数（2/3）分化较好，低分化淋巴瘤主要是免疫母细胞型，涎腺粘膜相关淋巴瘤是最常见的涎腺结外非霍奇金淋巴瘤的一种，属低度恶性B细胞淋巴瘤（图6-3-24），病变局限，可在长时间内无发展，预后较好，常与良性淋巴上皮病损（舍格伦综合征）有关，舍格伦综合征病人恶性淋巴瘤的发病率比正常人群高40倍。霍奇金淋巴瘤约占涎腺恶性淋巴瘤的15%，淋巴细胞为主型及结节硬化型比预后较差的淋巴细

胞消减型更为常见。发生在涎腺的结外淋巴瘤约占全部结外淋巴瘤的5%。

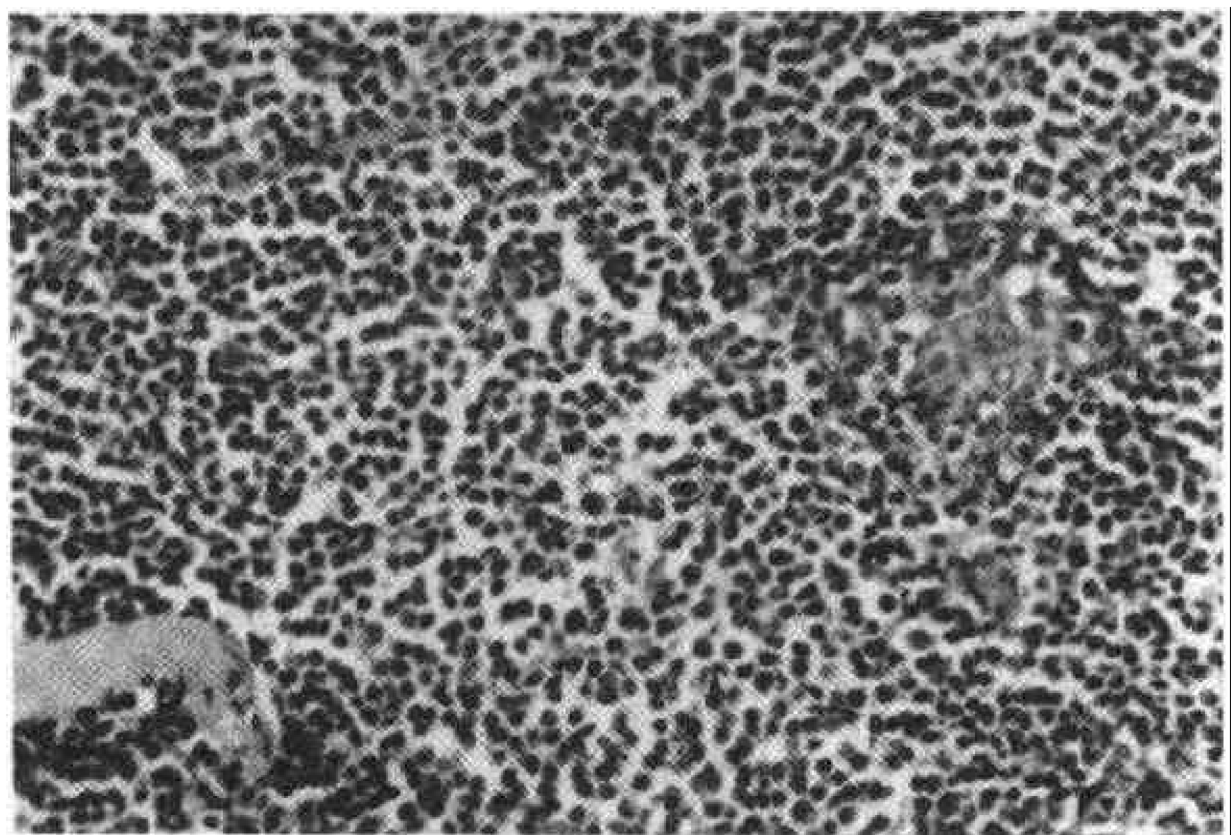


图 6-3-24 腮腺粘膜相关淋巴瘤

五、不能分类的肿瘤

不能分类的肿瘤（unclassified tumors）不能归人上述任何类型的良恶性肿瘤。

第四节 涎腺非肿瘤性病变

（一）涎腺囊肿

约占所有涎腺疾病的6%，可致局部肿胀而误认为肿瘤。约有75%发生于小涎腺，尤以下唇多见，主要是外渗性囊肿（粘液囊肿）。

粘液囊肿（mucocele）：好发于下唇，其次为舌、颊、腭部及口底。位于粘膜下，表面仅覆盖一薄层粘膜，故呈半透明、浅蓝色的小疱，囊肿易破裂，流出粘液，囊肿消失，破裂处愈合后，又被粘液充满，再次形成囊肿，这一过程可反复发生。该囊肿是由粘液溢出到周围结缔组织内积聚而成，常与外伤有关，囊壁由肉芽组织构成，无衬里上皮，内含粘液，杂以中性白细胞、淋巴细胞及吞噬粘液的泡沫细胞。邻近的涎腺组织内可有慢性炎症。

蛤蟆肿或舌下囊肿（ranula）：是指发生在口底的粘液囊肿，临床上常表现为蓝白色透明肿胀，与青蛙肚子相似，故称蛤蟆肿。该名称也用于描述口底的涎腺导管囊肿。

涎腺导管囊肿（salivary duct cyst）或潴留性粘液囊肿（mucus retention cyst）较少见，好发于腮腺，约占涎腺囊肿的10%，是由于导管阻塞、涎液潴留致导管扩张形成的囊性病损。是有上皮衬里的真性囊肿，可含结石。

淋巴上皮囊肿（lymphoepithelial cyst）约占涎腺囊肿的5%，主要发生在腮腺，也可见于口底，临床表现为无痛性肿块，体积较小，镜下囊壁内衬复层扁平上皮或有角化的复层鳞状上皮，纤维囊壁内含有大量的淋巴样组织并可形成淋巴滤泡。囊腔内含浆液性分泌物，其中可有脱落的上皮、淋巴细胞和泡沫细胞。

腮腺多囊性发育不全（dysgenetic polycystic disease of the parotid gland），如同其他器官的多囊性病变，如多囊肾、多囊肝、多囊肺及多囊胰一样，偶尔也可见多囊腮腺，为非常罕见的发育异常。镜下由大小形态不等的内衬上皮的导管囊肿构成，囊腔内含分泌物及涎石。

（二）舍格伦综合征

舍格伦综合征（Sjögren syndrome，SS）是一种慢性系统性自身免疫性疾病，主要累及涎腺和泪腺，导致口干、眼干（干燥性角膜炎），又称为干燥综合征，可伴有全身性结缔组织病，主要为类风湿关节炎，此外可合并红斑狼疮、硬皮病、多发性肌炎、结节性动脉炎等。如病变限于外分泌腺本身，主要表现为口干、眼干者为原发性舍格伦综合征，同时合并结缔组织病时为继发性舍格伦综合

征。Mikulicz病为1888年Mikulicz首先报告，是指腮腺、颌下腺、泪腺双侧肿大的病人。因为与SS基本病理变化和涎腺造影所见一致，二者难以鉴别，故又称为米-舍综合征。1952年Godwin命名为良性淋巴上皮病损（benign lymphoepithelial lesion，BLEL），这一病理命名是指一组病，其中有少部分与SS无关。该病病因尚不明确。SS好发于中年女性，由于唾液分泌减少，导致口干、说话、咀嚼、吞咽困难，粘膜表面干燥，常继发念珠菌病以致口腔粘膜潮红，疼痛。由于失去唾液的清洁作用，龋病的发生率明显增加。泪腺受侵，泪液分泌减少，引起干燥性角膜、结膜炎，患者眼易疲劳，有异物感，烧灼感，畏光、疼痛等。大约1/3或一半的病人有大涎腺肿大，多为双侧，无痛或轻微疼痛。实验室检查，血沉加快，血浆γ球蛋白增高，免疫球蛋白增加，特别是IgG明显增高。自身抗体，如类风湿因子、抗导管抗体、抗核抗体、SS-A，SS-B等可能阳性。涎腺造影显示末梢导管扩张呈点状、球状或腔状，可伴有主导管扩张。舍格伦综合征可恶变，上皮异常增生可发展为癌，淋巴细胞、组织细胞异常增生可发展为恶性淋巴瘤，淋巴瘤的发生比正常人群高40倍。

【病理】

肉眼见腺体弥漫性肿大或呈结节状包块，切面灰白，可见小叶分隔的轮廓。镜下腺泡萎缩破坏，被大量增生的淋巴细胞替代，可形成淋巴滤泡，病变从小叶中心开始，严重时，小叶内腺泡全部消失，由淋巴细胞、组织细胞取代，但小叶轮廓保留。发生在大涎腺时，残留导管上皮增生形成上皮岛，有的导管扩张呈囊状。唇腺的病理改变与大涎腺基本相似，由于唇腺活检手术方便简单，临床上一般取下唇唇腺作病检。表现为炎细胞呈灶性浸润（>50个淋巴细胞和浆细胞/灶即可诊断），但上皮肌上皮岛罕见，炎细胞灶的数量越多，诊断的准确性越高，仅仅是炎细胞弥散浸润伴导管扩张、纤维增生时不能诊断（图6-3-25）。

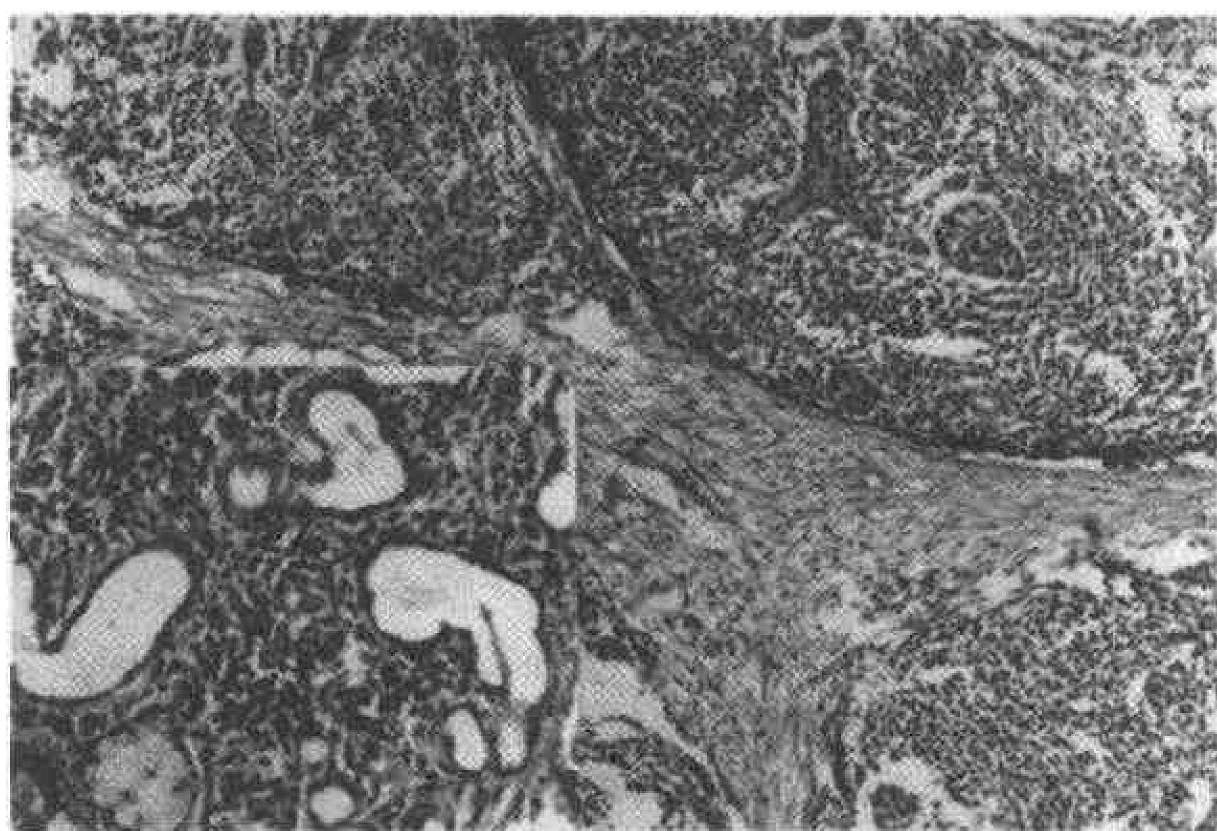


图6-3-25 舍格伦综合征，腮腺病变
左下图示唇腺改变

（三）嗜伊红淋巴肉芽肿（木村病）

嗜伊红淋巴肉芽肿（木村病）（eosinophilic lymphoid granuloma，Kimura disease）是好发于腮腺区及头面部软组织、表浅淋巴结的结节样肉芽肿性病变。可双侧发生或多发，20～30岁的男性多见。临床上表现为生长缓慢的无痛性结节或肿块，肿块直径多大于2cm，界限不清。患部皮肤常有瘙痒和色素沉着。少数病例可合并肾病综合征、哮喘等。血中嗜酸性白细胞增高，血清IgE水平提高，有的可查到抗白色念珠菌抗体。该病病因不清，可能是一种变态反应性疾病。预后良好。血管淋巴样增生伴嗜酸性细胞增多症（angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia，ALHE）与本病有许多共同的组织学表现，目前大多数学者认为二者是不相同的独立疾病，ALHE是好发于中年女性的皮肤或粘膜浅层的红色丘疹或小结节，病程短，不累及局部淋巴结和涎腺，外周血嗜酸性白细胞计数、血清IgE基本正常。

【病理】

肿块无包膜，与周围组织界限不清，切面黄白色。镜下呈肉芽肿样改变，其中有大量嗜酸性白细胞及淋巴细胞呈灶性或弥散性浸润，可形成淋巴滤泡。血管增生明显，血管壁增厚，呈洋葱皮样，管腔变窄或闭塞。后期，纤维组织增生、玻璃样变甚至呈瘢痕样，炎细胞减少，腺泡萎缩消失（图 6-3-26 见彩色插页）。而 ALHE 虽也有不同程度的淋巴细胞、嗜酸性粒细胞、浆细胞浸润，但淋巴滤泡及纤维组织增生不明显，大量增生的血管壁有特征性的上皮样或组织细胞样的内皮细胞。

（四）嗜酸细胞增生症

嗜酸细胞增生症（oncocytosis）是指类似嗜酸细胞腺瘤中的嗜酸细胞大量增生，可分为弥漫性嗜酸细胞增生症及多灶性嗜酸细胞腺瘤样增生。腮腺的弥漫性嗜酸细胞增生症是一非常罕见的非肿瘤性病变，组织学表现为整个腺小叶发生完全性的嗜酸细胞化生，包括导管及腺泡细胞。可能是细胞内代谢紊乱，即线粒体病变的一种表现，几乎都是单侧发病，好发于老年人。多灶性嗜酸细胞腺瘤样增生主要累及腮腺，无包膜，嗜酸细胞结节大小不等，结节周围可见残存的腺泡、脂肪组织。

（五）坏死性涎腺化生症（涎腺梗死）

坏死性涎腺化生症（necrotizing sailometaplasia）又称涎腺梗死（salivary gland infarction）是一种有自愈倾向的局部破坏性炎性病变，其临床和病理表现易误诊为恶性肿瘤，该病病因不明，多数学者认为是由于涎腺组织缺血导致的局部梗死。引起缺血的因素可能是创伤、牙感染，不良义齿、上呼吸道感染、邻近肿瘤压迫、手术损伤等。好发于腭部硬软腭交界处，也可发生于其他小涎腺，偶见于腮腺，可发生于任何年龄，平均年龄为 46 岁。临床上早期表现为无溃疡性肿胀，伴有疼痛或感觉异常，2～3 周后，坏死组织脱落形成火山口样溃疡，溃疡可深达骨面，直径 1～5cm 不等。5～6 周后可自愈。

【病理】

早期表现为腺泡坏死，继而涎腺导管鳞状化生，形成大小不等的上皮团块，上皮团块中央常保留导管管腔，小叶轮廓保留，粘液可溢出并伴有炎症反应。涎腺导管的鳞状化生易误诊为鳞状细胞癌或粘液表皮样癌。被覆上皮常有假上皮瘤样增生使错误印象进一步加深。但增生的鳞状上皮细胞形态较一致，分化良好。

（吴兰雁　周志瑜）

第四章 颌骨疾病

第一节 炎性病变

（一）根尖肉芽肿

根尖肉芽肿（periapical granuloma）指发生于根尖周的慢性炎症，常由龋病导致牙髓发炎、坏死，感染经根尖孔缓慢扩散并刺激根尖周而引起；极少数也可由急性根尖周炎转变而来，根尖肉芽肿伴骨质吸收的病变可以保持相对稳定状态维持较长时间，可随机体抵抗力和病原刺激强弱等条件变化而急性发作、形成急性或慢性牙槽脓肿。临床症状不明显，偶有轻微疼痛、叩痛或咀嚼不适。X线片显示根尖区有圆形透射影，直径一般小于1cm。

【病理】

根尖肉芽肿为附着于根尖部的一团肉芽组织，多为绿豆大小。外面有纤维组织包绕，与牙周膜连续，拔牙时可随同拔出（图6-4-1）。光镜下主要是淋巴细胞、浆细胞、巨噬细胞及其衍生细胞（泡沫细胞、多核巨细胞）浸润及肉芽组织形成；部分病变可见胆固醇晶体及含铁血黄素沉积；部分病变存在增生的上皮，此时称为上皮性根尖肉芽肿，肉芽肿中心常有变性、坏死、液化，若增生上皮长入并被覆液化腔即转化为根尖囊肿。



图6-4-1 根尖肉芽肿
中央为坏死液化的脓腔

（二）根尖囊肿

根尖囊肿（radicular cyst）是颌骨内最常见的牙源性囊肿。由上皮性根尖肉芽肿或根尖脓肿转化而来。可发生于任何年龄，常与一死髓牙相连。多无自觉症状，可有叩痛，X线片显示为根尖部一界限清楚的圆形透射影，部分病例有薄层阻射线包绕。

【病理】

囊壁衬里为非角化复层鳞状上皮，偶有灶性不全角化，个别与上颌窦相通的囊肿可出现假复层纤毛柱状上皮。囊壁纤维组织中有多量慢性炎细胞浸润，炎症活跃时可伴有较多中性粒细胞。由于炎症刺激，衬里上皮常有增生钉突延长甚至连成网状或变性、消失。部分病例可见胆固醇晶体沉积，常伴随多核巨细胞存在。有时衬里上皮内可见透明小体，为小条形、弓形或环状嗜酸性均质物（图6-4-2）。囊液一般呈黄色，透明或混浊，其中可有脱落上皮细胞、炎细胞及胆固醇晶体。

（三）颌骨骨髓炎

颌骨骨髓炎（osteomyelitis of jaws）为颌骨骨膜、骨质、骨髓腔三部分的炎症，常与颌面部软组织炎症共存。多发于青年男性，下颌远多于上颌，但婴幼儿常由血源性感染见于上颌。可分为三种类型：①化脓性：急性，慢性；②慢性硬化性：局灶型，弥散型，骨化性骨膜炎；③特殊型：放射性骨坏死，结核性等。

1. 急性化脓性颌骨骨髓炎（acute suppurative osteomyelitis of jaws） 病原菌以金黄色葡萄球菌和溶血性链球菌为主，常为混合性细菌感染，主要来源于牙源性感染，如急性牙槽脓肿、牙周炎、拔牙创的感染等；也可由局部创伤或全身感染性疾病所致。起病急骤，局部剧痛，张口受限，多颗牙松动，下唇麻木，伴有全身发热、白细胞增高及核左移等感染中毒征象，严重者可并发败血症、颅内感

染等。镜下见骨髓腔内血管扩张充血，大量中性粒细胞浸润伴局部组织液化坏死、脓肿形成，血管栓塞以及骨坏死，大量脓液可向骨外破溃，形成窦道。若治疗不彻底则可转为慢性。

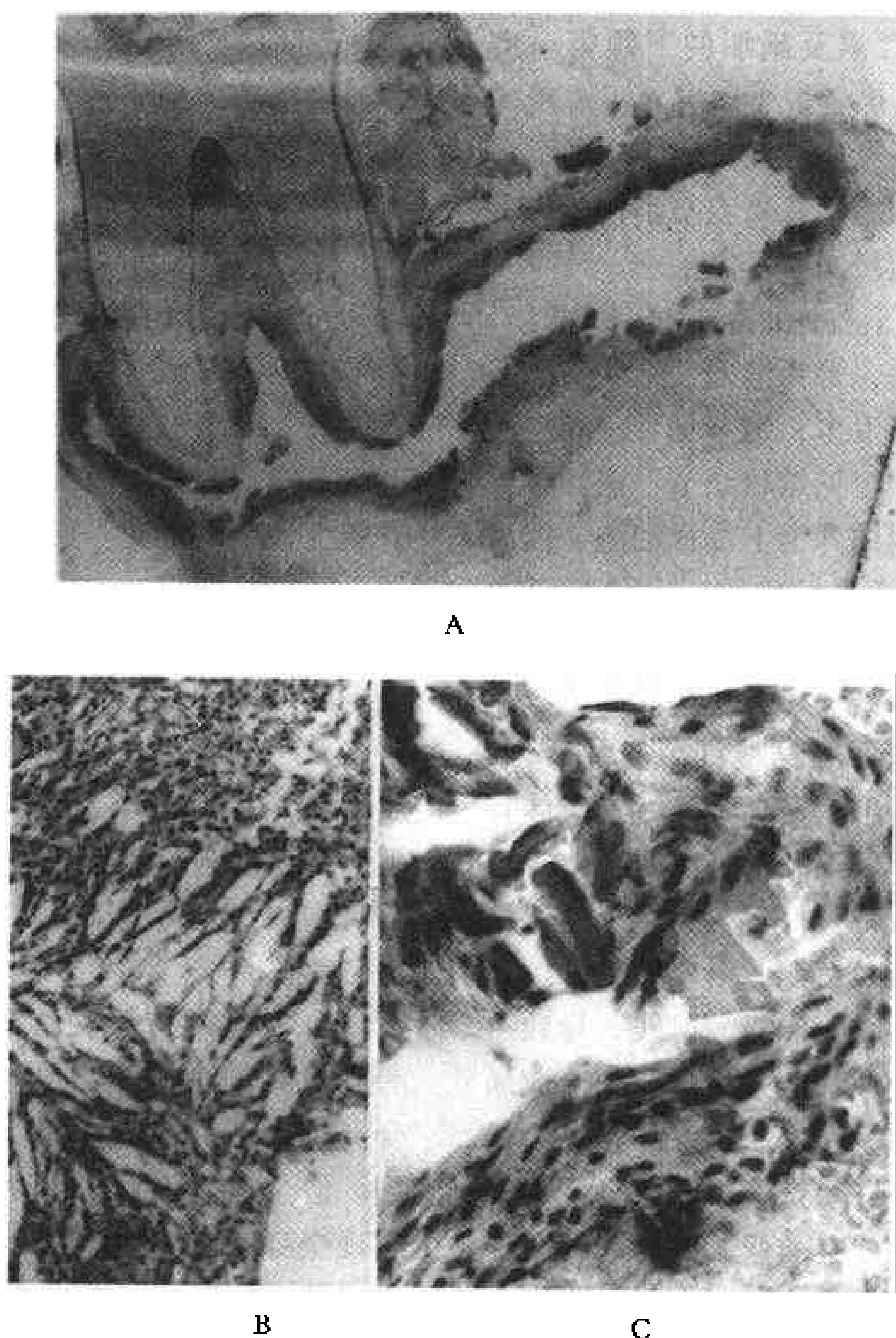


图 6-4-2　根尖囊肿

(A) 囊肿低倍观　(B) 囊壁胆固醇晶体　(C) 衬里上皮的透明小体

2. 慢性化脓性颌骨骨髓炎（chronic suppurative osteomyelitis of jaws）　较多见，临床可见多颗牙松动及牙周溢脓，相应面部有炎症浸润硬块、1至多个窦道流脓伴不同程度张口受限。常反复急性发作，死骨不除不愈。X线片显示颌骨有不规则鼠食状透光区。光镜下见病变区有大量淋巴细胞、浆细胞及脓细胞浸润伴死骨形成，死骨和活骨分离，骨陷窝空虚被细菌团或脓细胞充填，大量破骨细胞活动出现较多吸收陷窝，死骨周可见新骨形成及肉芽组织增生。严重者可发生病理性骨折及颌骨畸形，如发生在婴幼儿，由于牙胚坏死缺牙将来形成错颌，上颌发育障碍，颜面不对称，儿童可致下颌发育障碍，形成小下颌（鸟嘴畸形）。

3. 慢性骨髓炎伴增生性骨膜炎（chronic osteomyelitis with proliferative periostitis）　又称骨化性骨膜炎或 Garre 骨髓炎，好发于儿童和青少年，感染低毒性细菌、机体抵抗力强者较常见，与不恰当地长期使用抗生素有关。病原菌潜伏在骨膜下或骨皮质，刺激新骨增生及硬化，在下颌骨外表面出现硬性肿大，患侧脸胖，微压痛。X线见骨皮质表面光滑，而皮质外有界线清楚的半圆形肿块，似双重骨皮质。镜下见骨膜下有增生活跃的编织骨小梁，伴纤维性骨髓组织和分散密集的淋巴，浆细胞浸润。无化脓及死骨形成，临床症状不明显。

4. 慢性局灶性硬化性骨髓炎（chronic focal sclerosing osteomyelitis） 又称（根尖周）致密性骨炎（condensing osteoitis），发生于感染轻微或抵抗力很强的青年患者。常累及龋坏的下颌第一磨牙。多无症状，X线片见患者根尖周有界限清楚的圆形高密度阻射区。镜下见病变区骨小梁比周围正常骨组织致密，无成骨细胞，骨髓腔窄小，腔内有纤维组织及少量淋巴细胞浸润。不需治疗。

5. 结核性骨髓炎（tuberculosis osteomyelitis）为颌骨的慢性特异性感染，常为继发性结核病，多见于儿童，上下颌骨均可发生，镜下见骨髓腔内形成结核性肉芽组织，其中可见结核结节，病灶中央为干酪样坏死，周边由内向外为上皮样细胞、朗汉斯巨细胞、淋巴细胞及纤维母细胞，可伴死骨形成。继发化脓性感染时可伴大量中性粒细胞浸润及脓肿形成。感染可来源于：①牙龈及其他部位口腔粘膜结核性溃疡侵犯颌骨；②结核杆菌经拔牙创、开放性龋洞或伴随牙的萌出而侵至颌骨；③身体其他部分结核通过血行感染侵入颌骨。

6. 放射性骨坏死（osteoradionecrosis） 是头颈部恶性肿瘤放射治疗的并发症。由于照射野内骨细胞的损伤及钙磷的大量吸收和释放射线，导致血管内膜炎，以致血流减少，甚至血栓形成，造成局部低细胞、低血供及低氧（三低）。临床表现为局部间断性疼痛，张口受限，窦道形成，死骨逐渐暴露等。X线片见颌骨密度普遍减低，照射区骨质疏松并有境界不清的斑点状或虫食状破坏区。光镜下见病变主要表现于骨皮质，早期照射野内板层骨纹理粗糙，部分骨陷窝空虚，可见微裂及骨着色不均或强嗜碱性、随骨破坏加重，出现病理性钙化，骨沉积线模糊、增宽、紊乱，板层结构消失甚至断裂，骨细胞大部分消失，死骨形成。坏死骨不松动，形成死骨架，虽有破骨细胞围绕，但破骨及成骨现象均不明显，可见血管内膜及中膜增厚，管腔狭窄，血栓形成致完全闭塞。

第二节 瘤样病变

（一）中央性巨细胞肉芽肿

中央性巨细胞肉芽肿（central giant cell granuloma）是颌骨对局部损伤或出血的组织反应。30岁以下女性多见，下颌骨发病约为上颌的两倍。四川大学华西口腔医院曾总结21例中18例在25岁以前就诊（平均19.3岁），女性多于男性，下颌多于上颌，下颌病变常同时累及升支。临床主要表现为颌骨膨胀，可伴有牙松动、移位。X线片显示为边界清楚的骨质溶解透光区，但密度不均，可呈瘤样扩张，使骨皮质变薄，但很少穿破。本病为良性病损，刮治效果良好。

【病理】

光镜下见肉芽组织及成熟纤维组织中多核巨细胞常围绕陈旧性出血区呈灶性分布，伴有含铁血黄素沉积。巨细胞数量不多，分布不均，体积较小，形态不规则，胞核数目少（图6-4-3），病灶周围常有新生骨小梁出现。

【鉴别诊断】

1. 骨巨细胞瘤 多见于长骨干骺端，颌骨少见。巨细胞较多，分布均匀，且体积较大，胞核数目多，一般为15～20个核；间质细胞为肿瘤的实质细胞，呈短梭形，较肥胖，无成熟胶原纤维出现。骨巨细胞瘤随分级增高，核的异形性明显，核分裂增加，并可突破骨皮质，浸润性生长，甚至发生转移。

2. 棕色结节 又称囊性纤维性骨炎，由甲状旁腺功能亢进引起。颌骨病变是全身性囊性纤维性骨炎在局部的表现，镜下形态和巨细胞肉芽肿相同。但全身症状明显，为腰腿痛，四肢无力，X线表现全身有广泛性骨脱钙。实验室检查特异的早期表现是：血钙和碱性磷酸酶增高，尿钙升高，血磷下降。

（二）组织细胞增生症X

组织细胞增生症X（histiocytosis X）又称Langerhans组织细胞增生症（Langerhans cell histiocytosis），指起源于Langerhans组织细胞的一组疾病，包括骨嗜酸性肉芽肿、勒雪病、韩薛柯病等。Lichtenstein（1953）认为这三者属于同一种疾病的不同过程或不同时期的表现，由于对其病因不明，命名为组织细胞增生症X。近年有报道应用X-连锁多态性DNA探针HUMARA等检测发现三者均为克隆性增生，提示为肿瘤性疾病。

【临床表现】

累及颌骨者出现牙齿松动，牙龈红肿、坏死，颌骨弥漫吸收及囊状破坏。不同类型有各自的特点：

1. 骨嗜酸性肉芽肿(eosinophilic granuloma of bone) 为局限性组织细胞增生症，一般仅局限于骨骼，多为单个病灶。常见于儿童和青年，30岁以上罕见。好发于颅骨、下颌骨、肋骨等。通常为单骨性损害，尤多见于下颌，X线片示溶骨性缺损。多数预后良好，可自行消退或经治疗后痊愈。

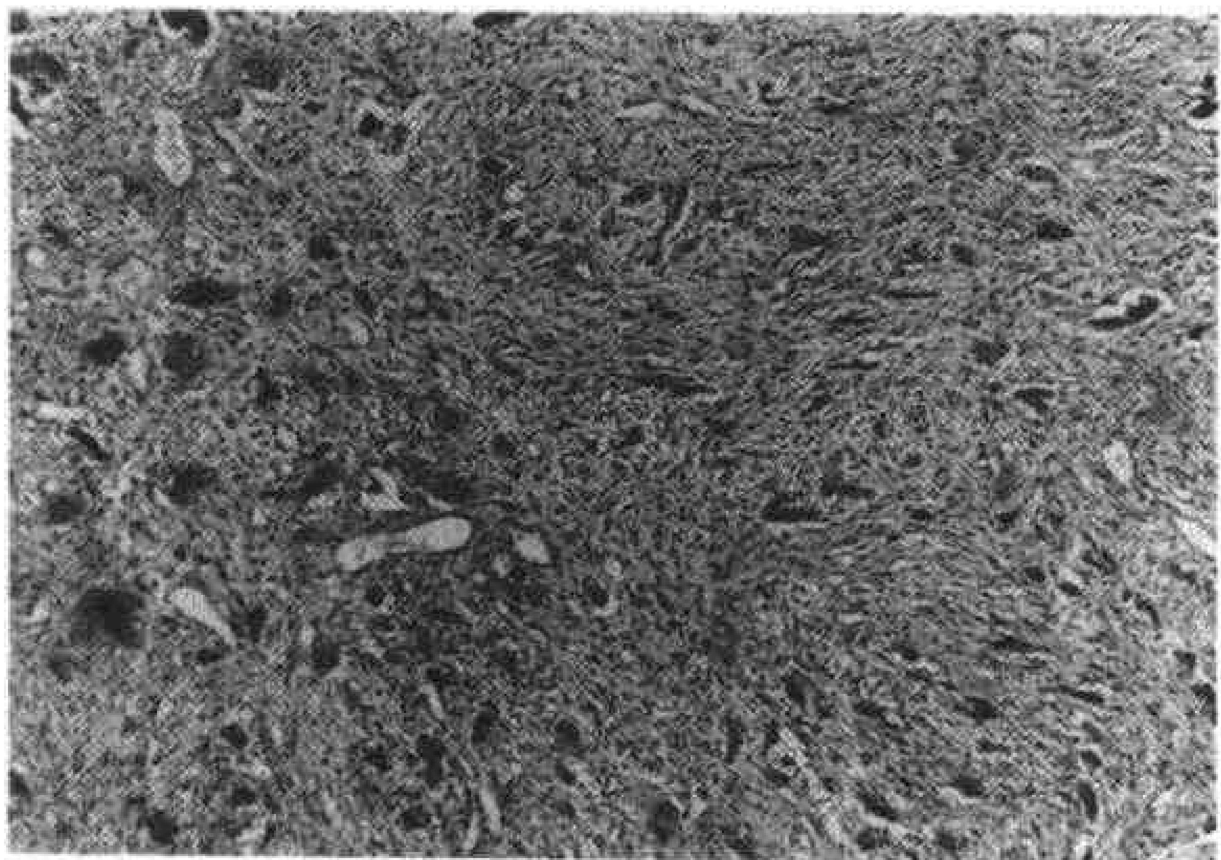


图 6-4-3 巨细胞肉芽肿

2. 韩雪柯病（Hand-Schii-Christian disease）又称慢性进行性组织细胞增生症。多发生于3岁以上儿童和青年，男性多见。病变为多发性，主要累及骨，可伴有皮肤、肺、肝、脾、淋巴结等病变。典型病例表现为颅骨溶骨性病变呈凿孔样损害、突眼和尿崩症三联征，但典型病例甚少。若病变侵犯牙龈表现为龈增生松软发红，牙齿松动或脱落。成人预后好，小儿患者常伴有贫血、血小板减少，预后较差。

3. 勒雪病（Letterer Siwe disease） 又称急性弥散性组织细胞增生症，是一种急性进行性全身性疾病。多发生于3岁以下婴幼儿，主要引起皮肤、内脏器官和广泛的骨损害。临床表现有发热，皮肤斑丘疹，肝、脾和全身淋巴结肿大，颅骨颌骨或长骨有明显的骨质破坏或囊性变，口腔可出现乳牙松动，舌组织被侵时可形成巨舌。常伴有全身进行性贫血、粒细胞和血小板减少，起病急，进展快，常死于继发感染。

【病理】

各类型均以 Langerhens 组织细胞增生形成肉芽肿性病变为特征，常伴有较多嗜酸性粒细胞及多少不等的淋巴细胞、浆细胞及多核巨细胞，可有灶性纤维化。单骨性嗜酸性肉芽肿中嗜酸性粒细胞最多（图 6-4-4 见彩色插页）；韩雪柯病可见大量吞噬脂质的组织细胞称泡沫细胞而嗜酸性粒细胞较少；勒雪病的组织细胞大量增生，且有较多核分裂象。Langerhans 组织细胞直径约 12～24μm，胞浆丰富，弱嗜酸性，核圆或卵圆形，常有纵行核沟，似咖啡豆，染色质细。免疫组化显示 S-100、CD_1 和 HLAR 等标记阳性。电镜下见 Langerhans 组织细胞胞质内有 Birbech 颗粒，为柱状，长 30～190nm、宽 33nm。

（三）家族性巨颌症

家族性巨颌症，也称家族性颌骨多囊病或家族性骨纤维异常增殖症，目前认为是常染色体显性遗传性疾病。幼儿期发病，青春期病变发展逐渐变慢直至停止。临床表现为颌骨及颊部对称性增大，下颌比上颌多见，眼球上翻露出白色巩膜，下牙槽突膨胀使舌抬起，语言困难。光镜下见骨组织被血管丰富的纤维组织取代，血管壁薄，其周围常有多核巨细胞或嗜酸性物质环绕，呈袖套状，可伴出血及含铁血黄素沉积，病变后期纤维成分增多，并有成骨现象。

第三节 颌面骨纤维骨病变

纤维骨病变（fibro-osseous lesions, FOL）是指正常骨组织被纤维性间质及其衍生的矿化物所取代的一组病变。从性质上看它包括肿瘤、瘤样病

变、发育异常、炎症修复等多种类型；从组织发生上看有骨源性、牙源性之分。加上本组病变病因不明，临床、X线和组织结构中的矿化物表现多种多样，以致多年来对FOL的分类、命名很不统一，争议甚多，给临床病理在诊断和治疗上造成某些紊乱和困难。

首先关于FOL的分类问题，近几十年来有各种各样的分类，如有的着眼于生物学行为分肿瘤性和非肿瘤性；有的侧重组织来源分骨源性和牙源性；有的偏重于组织学改变，按矿化程度、矿化物形态和纤维间质比例划分等等纷繁复杂。本节主要根据WHO关于牙源性肿瘤组织学分类中的第二部分与骨有关的肿瘤（表6-4-1）作重点介绍。

表6-4-1 分类摘录（WHO，1992）

2	与骨有关的肿瘤
2.1	骨源性肿瘤
2.1.1	牙骨质-骨化性纤维瘤
2.2	非肿瘤性骨病变
2.2.1	颌骨骨纤维异常增殖症
2.2.2	牙骨质-骨结构不良
2.2.2.1	根尖周牙骨质结构不良
2.2.2.2	泛发性牙骨质-骨结构不良（巨大牙骨质瘤）
2.2.3	小天使病
2.2.4	中央性巨细胞肉芽肿
2.2.5	动脉瘤性骨囊肿
2.2.6	孤立性骨囊肿

以上分类将FOL统归于与骨有关的病变，不再强调牙源性，只根据生物学行为将其分为肿瘤性与非肿瘤性两大类。以往根据矿化物形态特殊的所谓牙骨质小体划分出并归入牙源性肿瘤内的“牙骨质化纤维瘤”，现已取消，将其并入骨化性纤维瘤内，称“牙骨质-骨化性纤维瘤”。

四川大学华西口腔医院收集整理了1950～1990年所积累的各型FOL共272例，并对其进行了多学科间的联合研究。结果显示中国人中最常见的FOL为骨纤维异常增殖症和骨化性纤维瘤，而在黑人妇女中好发的根尖周牙骨质结构不良及白人妇女中常见的局灶性牙骨质结构不良在中国人群中极为少见。各类FOL的临床表现、X线改变及病理形态结构的交叉重叠多，因此强调病变类型的最终确定必须依赖于临床、X线、病理的三结合诊断。根据这一原则对我们的病例进行了较全面的研究，提出了适合中国人患病特点的颌面骨FOL简明分类的初步意见。

为了加深对病理形态的理解，对FOL中常见的几种矿化成分在光学显微镜下的形态特点说明如下：

（1）板层骨小梁：胶原纤维排列规则，有一定的方向，形成平行的板层状结构，网织纤维染色能较好显示，常有骨母细胞镶边。偏光镜下平行排列的粗大纤维呈强双折射。

（2）编织骨小梁：胶原纤维纵横交错，无一定方向，小梁内骨陷窝及骨细胞多而大，网织纤维染色可见骨小梁与间质中的胶原纤维续连，在小梁周边出现“皮毛状结构”。偏光镜下为较弱而细小的絮状双折射。

（3）类圆形骨小体：呈规则圆形、卵圆形或不规则形小岛状，此即牙骨质小体样结构，有作同心层分布的嗜碱性间歇线，部分含少量陷窝和细胞。

（4）大的均质片块或小梁系由上述矿化成分不规则融合形成，大多质地均匀，可有少量细胞或无细胞，以往也曾被认为是牙骨质样物。

（5）营养不良性钙化：散在分布的细颗粒状无结构的钙盐或沿胶原纤维沉积。

传统观念强调不同型FOL矿化物类型具有一定特点，如认为骨纤维异常增殖症属骨成熟障碍，病变停留在编织骨阶段；若病变内有骨母细胞镶边的板层骨出现，则属于骨化性纤维瘤（图6-4-5A）；若矿化物为牙骨质小体样物质，则被称为牙骨质化纤维瘤而归入牙源性肿瘤中（图6-4-5B）。甚至还有人认为，无论是骨纤维异常增殖症或骨化性纤维瘤，当病变中骨性成分占主导地位，X线片呈阻射影像时称为纤维骨瘤（fibro-osteoma），而纤维成分占主导地位时，称为骨化性纤维瘤（ossifying fibroma）。目前这些观点因常引起严重的命名紊乱及与生物学行为无关而放弃。

根据该院272例FOL的观察发现，不同病变或同类病变的不同病例，或同一病例的不同区域其矿化物的形态、分布和比例皆不尽相同，交叉重叠形态多，各种矿化物常有混合存在、相互移行的现象。如在117例骨纤维异常增殖症中虽主要由纤细的编织骨小梁构成，但在59%的切片上见到多少不等的板层骨，有的甚至占主要成分，而典型的骨

母细胞镶边却少见。10.2%的病变有类牙骨质小体。在106例骨化性纤维瘤中的矿化成分更复杂，各种骨性、牙骨质性和营养不良性钙化物均存在，和纤维间质的比例也各不相同，主要由一种矿化物构成的病变只占32%，其中13%以类牙骨质小体为主，符合典型的牙骨质化纤维瘤，而含两种或两种以上矿化物的病变占67%，但以骨母细胞镶边的板层骨常见。总的看来骨化性纤维瘤远非仅由骨母细胞镶边的板层骨构成，若单纯依靠组织学诊断是很难区别的。至于所谓的牙源性类牙骨质小体和均质片块等矿化物，目前被多数人认为是一种特殊的骨化物，它不仅可以在颌骨的FOL中出现，也可在牙发生区以外的颅骨、长骨中的FOL中出现，甚至公认的骨源性肿瘤骨母细胞瘤中也能见到。因此，WHO在新分类中将牙骨质化纤维瘤重新并入骨化性纤维瘤中是正确的。

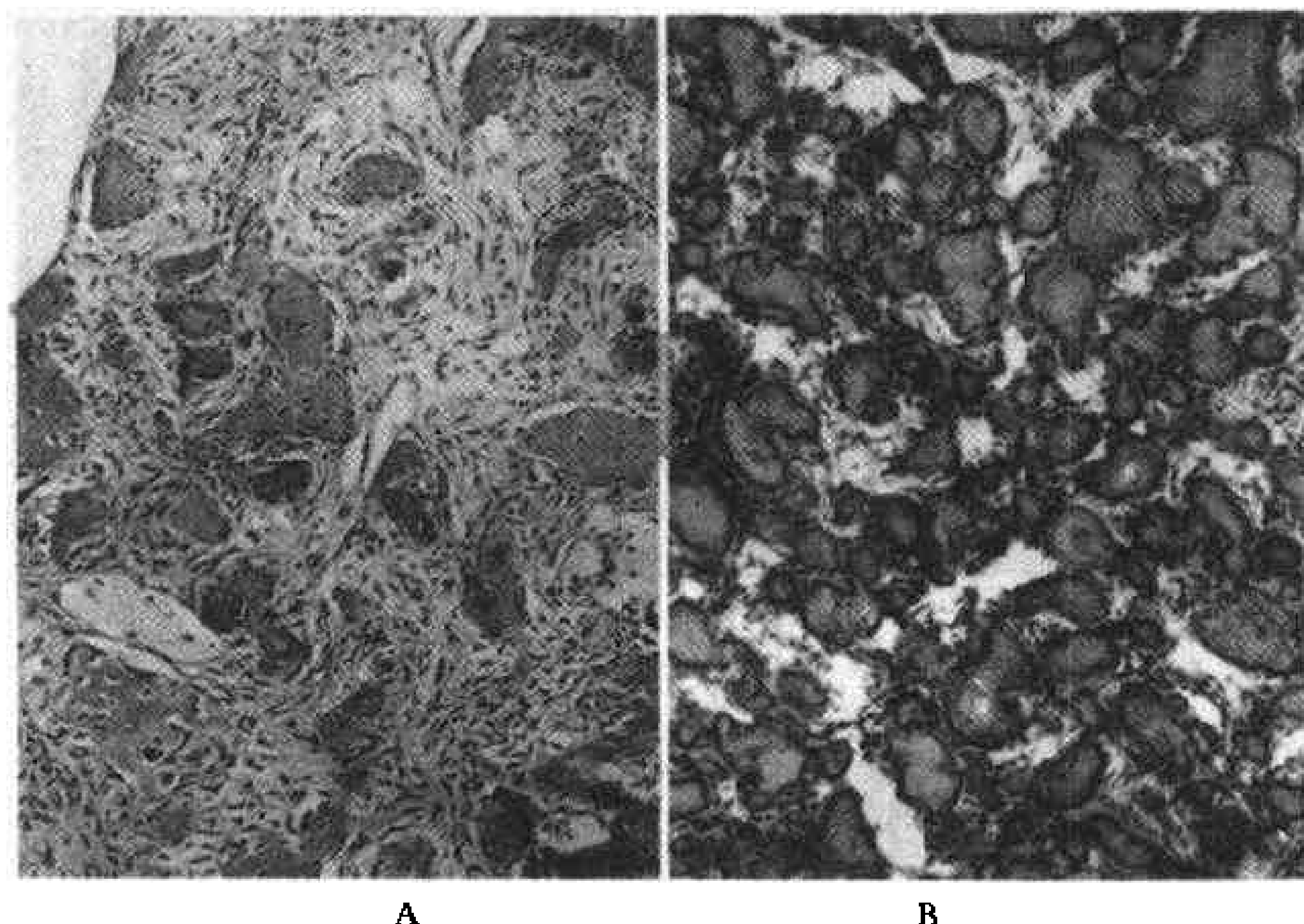


图6-4-5 骨化性纤维瘤（A）牙骨质化纤维瘤（B）

各类纤维骨病变的诊断，与鉴别诊断必须强调严格执行临床、X线、病理三结合的原则；缺乏足够的临床和X线资料，病理医生多数情况下只能作出“良性骨纤维病变”的诊断，不易确定具体类型。

（一）牙骨质-骨化性纤维瘤

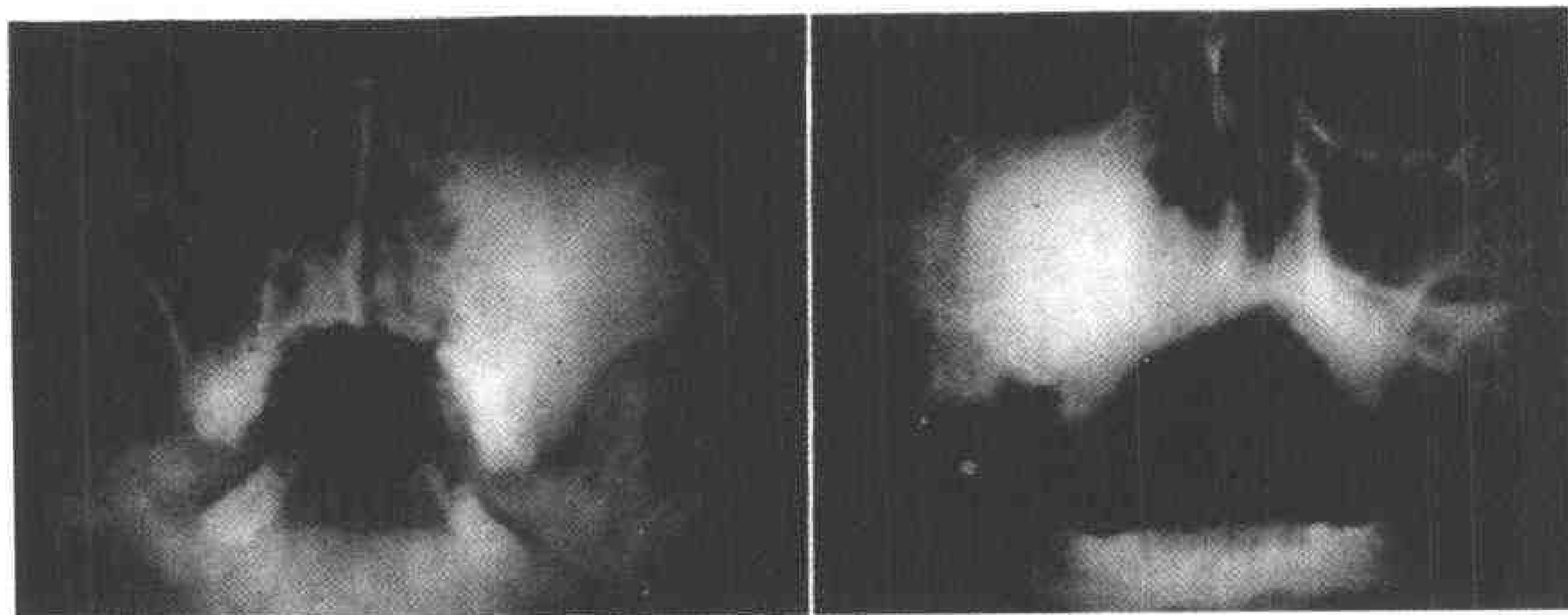
牙骨质-骨化性纤维瘤（cemento-ossifying fibroma，COF）是包括牙骨质化纤维瘤（cementifying fibroma）和骨化性纤维瘤（ossifying fibroma，OF）的合并名称，为WHO（1992）分类中所采用。二者在颌骨内基本上属同一病变类型，许多文献主张直接采用骨化性纤维瘤来代表二者。COF是颌面部FOL中最常见的肿瘤性疾病，是一个周界清楚生长缓慢的良性肿瘤，发病年龄范围较广，高峰年龄为30～40岁，女性多于男性，下颌多于上颌。无痛性膨大，进行性生长，直径约数厘米，少有超过10cm者，一般不穿破骨皮质。X线显示含致密矿化物、混浊、斑状影像，病变早期可呈单房或多房，含或不含致密钙化影，可伴有牙移位和牙根吸收。病损边缘有透射性包膜或硬骨环包绕，周界清楚，此点被认为是OF区别于其它FOL的唯一依据（图6-4-6B）。

在四川大学华西口腔医院272例FOL中有COF106例(39.7%)，男女各53例，平均年龄19.1岁，20岁以前发病的56.6%，下颌略多于上颌，2例位于颅骨。X线表现多种多样，即病变呈类圆形或不规则形的低密度透射区，中间可含不均匀骨隔和钙化程度不等的致密斑点或高密度团块。病变呈膨胀性生长，与正常骨分界清楚是其重要的X线特征。

【病理】

肉眼见，病变边界清楚，与正常骨分界明确，容易从周围骨床中分离出来、少数可见纤维包膜，圆形或呈结节状，较大的肿瘤囊性变易见。镜下见病变由结构不良的细胞性纤维组织和各种各样的矿化物构成，前者呈漩涡状、束状或任意排列；后者包括板层骨小梁、编织骨小梁、类圆形骨小体和大

的均质片块以及营养不良性钙化混杂（图 6-4-7），除主要由类圆形骨小体构成的病变分布较均匀外，与骨纤维异常增殖症比较，大多数病变的矿化物形态各异、数量分布不均，含骨母细胞镶边的骨小梁较多见。另一种明显倾向是多块骨小梁或骨小体融合成宽大的片块或厚而不规则的骨小梁或骨岛，偶见的成熟病变可变成一个大的骨球。在四川大学华西口腔医院 106 例 COF 中，融合成大的均质片块和骨小梁的占 44 例，而在骨纤维异常增殖症中不见此现象。此外，部分 COF 病变可见小灶性动脉瘤性骨囊肿样的改变。病变区与正常骨分界清楚，具有重要诊断与鉴别诊断价值。



A　　B

图 6-4-6　骨纤维异常增殖症（A）骨化性纤维瘤（B）

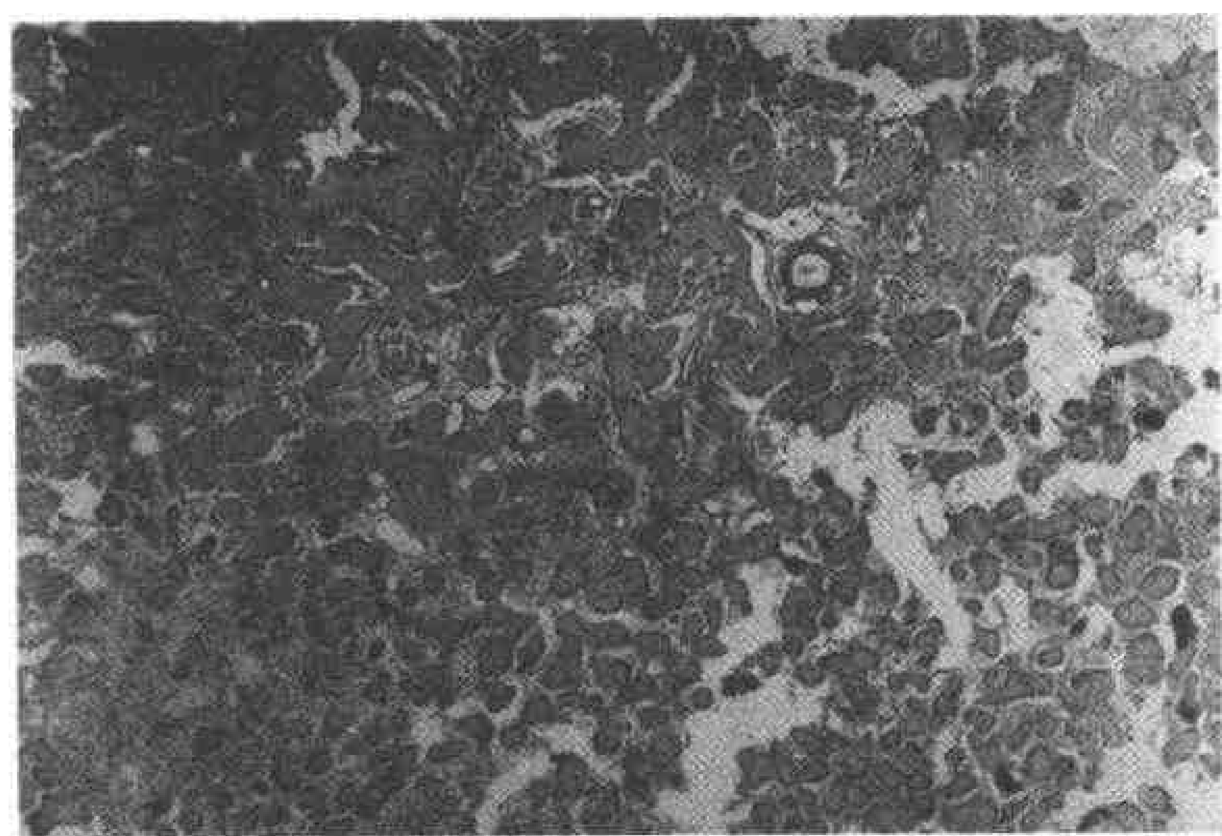


图 6-4-7　牙骨质-骨化性纤维瘤
以板层骨小梁和类圆形骨小体为主

【生物学特性】

此瘤摘除后，预后良好。若切除不彻底偶有复发，文献中已报告的复发率差别很大，为 0%～30%。

若肿瘤生长速度快，患者为青少年，短期内迅速增大引起颌骨破坏，面颌部畸形明显，镜下见细胞丰富、活跃，间质纤维疏松、囊变、出血、破骨细胞增多等，应称为幼年性骨化性纤维瘤（juvenile ossifying fibroma，JOF）。此型有潜在的侵袭性行为，手术不宜保守，有学者报告 58% 的患者在第一次手术后有复发，也有报道保守手术对预后影响不大。文献中命名复杂，常有侵袭性、活跃性或复发性骨化性纤维瘤等名称。

（二）骨纤维异常增殖症

骨纤维异常增殖症（fibrous dysplasia of bone，FD），又称骨纤维结构不良，是最常见的颌面骨FOL病变。在临床上常分为单骨性、多骨性和Albright综合征三型。多骨性为全身性疾病，发病年龄早、受累骨多，其中一半病人伴颅面骨损害，若同时出现皮肤粘膜色素沉着和女性性早熟的称为Albright综合征。而颌面骨常见的为单骨性病变，女性多于男性，上颌多于下颌，也可累及其他颅面骨。下颌病变常位于体部和下颌角，上颌可累及窦腔和眼眶，可发生头痛、视力减退或复视等。好发于青少年，病程一般较长，大多认为在发育成熟后可停止生长、有自限性。局限性肿块畸形不明显，可表现出较弥漫的不对称性膨大（或为患侧颌骨的整体膨大）。病变区偶见牙胚移位、萌出障碍但没有牙齿松动、脱落和牙根吸收。

X线根据病变时期不同而有多种类型。早期纤维成分多呈囊样透射影，以后随细小骨小梁增多而呈毛玻璃样，与正常骨分界不清。Friss提出简明的三型改变，即毛玻璃样型、弥漫硬化型和囊性透射型，根据我院的实践还应增加一个混合型。病变边界模糊不清，与正常骨组织相互移行融合，呈延生性生长，是FD区别于其他类型FOL的最主要依据（图6-4-6A）。

在四川大学华西口腔医院272例FOL中有FD117例（43.1%），平均年龄14.2岁，20岁前发病的占83.8%。单骨性病损102例（87.2%），上颌57、下颌49。多骨性15例（12.8%），其中6例两个病灶分别位于上下颌骨或对侧颌骨，另9例除颌骨以外分别伴有颅底（5例）、颞骨（3例）、颈椎（2例）、顶骨（1例）、肋骨（1例）病损。X线显示毛玻璃样型52%、结节硬化型8%、囊样型8%、混合型32%。

【病理】

肉眼见，病变为延伸性生长，常保持颌骨外形的整体膨大，边界不清，切面为浅灰色，砂砾状。镜下见，随病变生长时期而不同，早期以纤维成分为主，疏松纤维呈漩涡状、束状或任意排列，少数细胞核生长活跃，矿化物主要由编织骨构成，呈C、O、Y等各种形状，常被称为中国书法体样，或相互连接成网，一般分布较均匀有规律（图6-4-8）。这种骨小梁主要由纤维性间质直接化生而来，和间质细胞间有过度，Foot染色显示小梁周边形成皮毛状结构。一般无骨母细胞镶边，也可见到骨母细胞镶边的板层骨和类圆形骨小体（图6-4-9），只是比COF少。在我们的117例FD中见到板层骨的病变占30%，类圆形骨小体和营养不良性钙化有7%，在组织切片上见到病变与正常骨交界的30例，可见病变骨小梁同正常骨组织相连续，纤维也互相延伸。

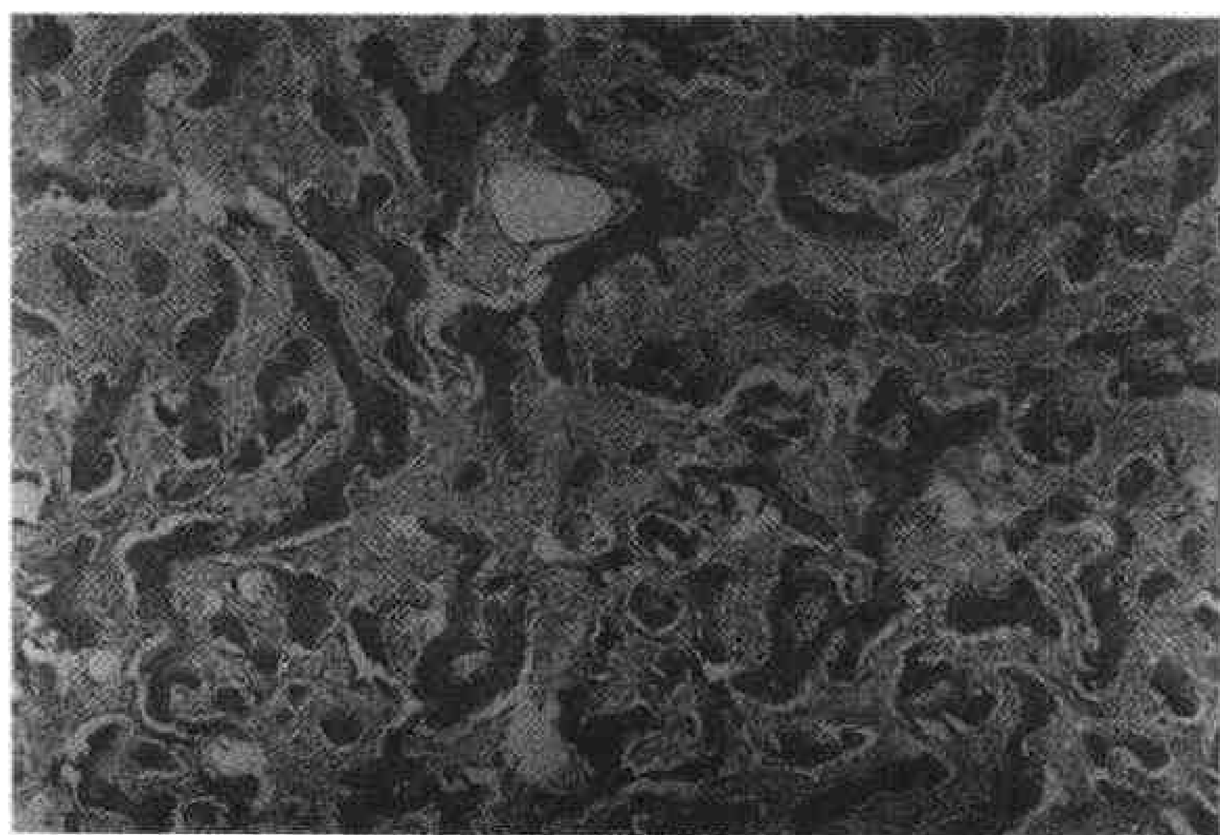


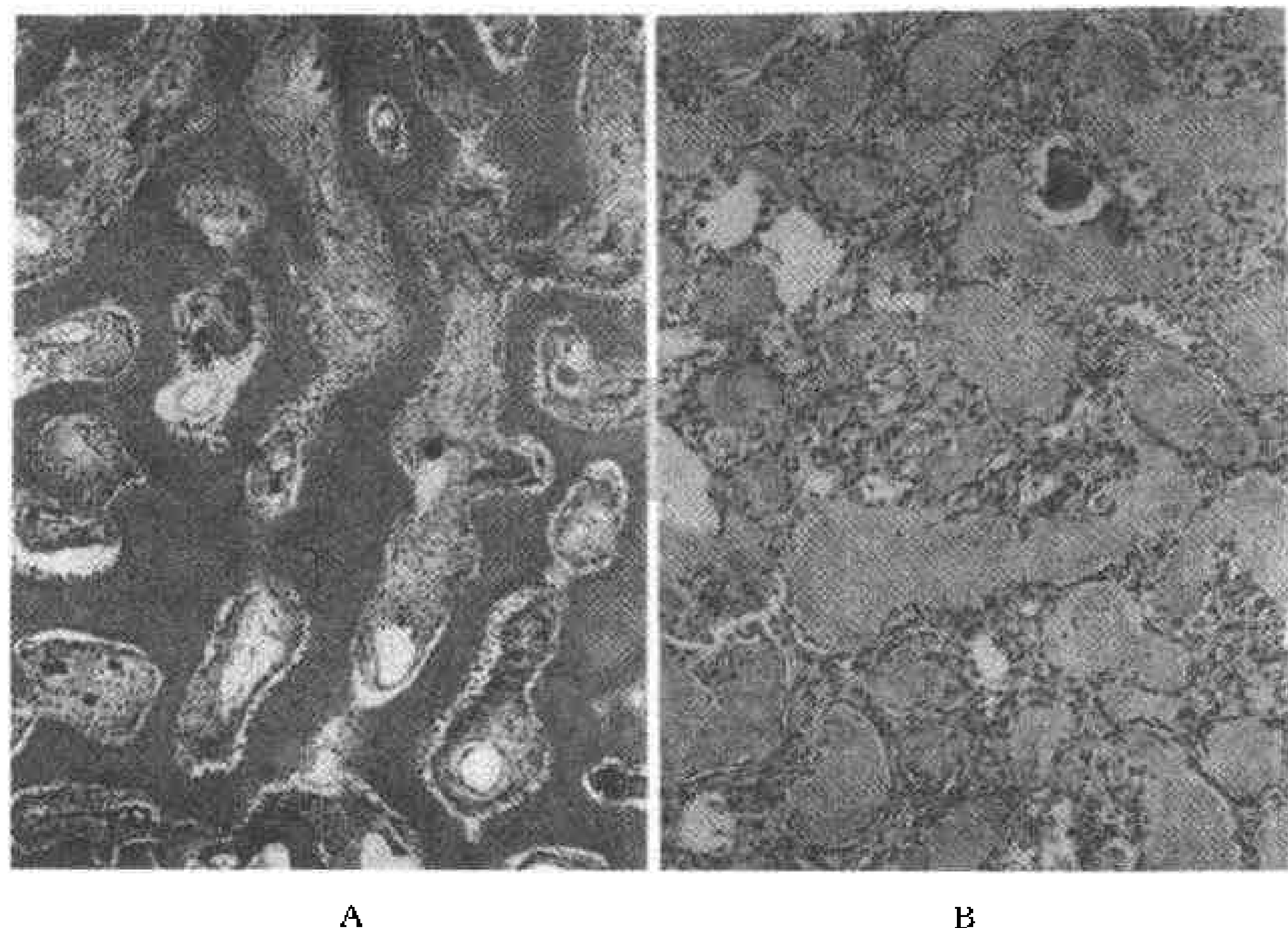
图6-4-8　骨纤维异常增殖症
纤维性间质和纤细的编织骨小梁

【生物学特性】

多数学者认为FD为骨的发育异常而非真性肿瘤，青春期生长快，绝大多数青春期后停止生长，多骨性FD青春期后可持续生长。恶变极为罕见，常与放射治疗有关。但骨性病变多主张保守治疗。

【诊断和鉴别诊断】

FD与COF的组织学改变大同小异，各种钙化成分交叉、重叠，变化多端，缺乏可靠的客观标准来区分。不少学者也认为组织学上不能确切区分，强调临床、X线和病理三结合为公认的诊断骨肿瘤的重要原则，亦适用于对FOL的诊断。如①FD发病年龄小、上颌多于下颌，青春期生长速度快，随着正常骨发育成熟有停止生长的倾向，患侧颌骨弥漫性整体膨大，而COF发病年龄较大，下颌多于上颌，进行性缓慢生长，颌骨为限局性的肿块畸形；②X线检查FD病变边界不清，延伸性生长，常为保持颌骨外形的整体膨大，牙受累程度轻，而COF边界清楚，膨胀性生长，有牙移位或牙根吸收；③病检见FD主要由编织骨构成，骨小梁较细分布较均匀规律，板层骨和骨母细胞镶边偶见，而COF矿化成分复杂多变，大小形态、数量比例皆不规则，但骨母细胞镶边和类圆形骨小体常见，融合性大块均质矿化物也主要见于COF等。



A　　B

图6-4-9　骨纤维异常增殖症

板层骨小梁（A）和牙骨质小体样结构（类圆形骨小体）（B）

（三）牙骨质-骨结构不良

牙骨质骨结构不良（cemento-osseous dysplasia，COD）是一组主要发生在牙发生区的病变，可能来源于牙周膜的反应性或异常增生性纤维骨病变，好发于黑人妇女，国人罕见，在四川大学华西口腔医院272例FOL中只有4例，均为泛发性牙骨质-骨结构不良。矿化成分常是骨性小梁、类圆形骨小体、不规则片块状嗜碱性矿化物等同时出现，按临床表现和X线特征的不同可分：

1. 根尖周牙骨质结构不良（periapical cemental dysplasia PCD） 发生在中年妇女，主要是30～50岁的黑人妇女，以下颌切牙区多见，且常为多发性、局限于根尖周的病损。病变早期X线为境界不清的透射阴影似根尖周感染性病变，但受累牙保持活力。随着病变发展，矿化物增多，出现较大的硬组织团块，X线表现为界限不清或清楚的不规则阻射物，直径很少超过1.5cm没有颌骨膨大（图6-4-10）。

2. 泛发性牙骨质骨结构不良（florid cemento-osseous dysplasia） 又称巨大牙骨质瘤（gigantiform cementoma）或家族性多发性牙骨质瘤，绝大部分发生在黑人中年妇女，常为双侧颌骨的对称性多发性病变，多位于后份牙槽骨，可使颌骨膨大，常由X线确诊。X线呈致密分叶状阻射团块，边界不清（图6-4-11）。镜下见大片致密高度钙化的、无细胞或少细胞性均质矿化物，有时可见明显的嗜碱性转折线（图6-4-12）。间质疏松，大多有变性，常有单纯性骨囊肿样的区域发生。由于无血管的致密骨易继发感染，而转变为弥散性硬化性慢性骨髓炎，或因死骨形成而拔牙。因此预防感染很重要，必要时手术切除病变骨。

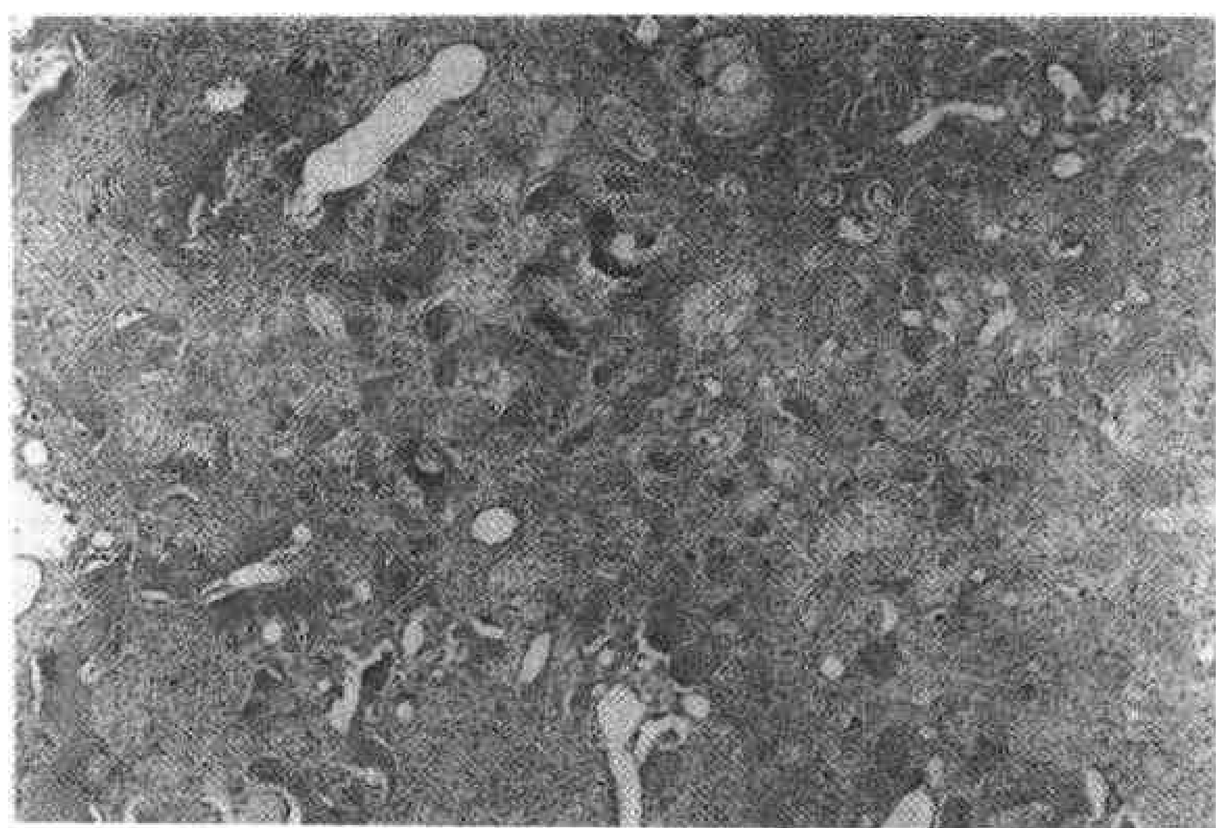


图 6-4-10　牙骨质骨结构不良

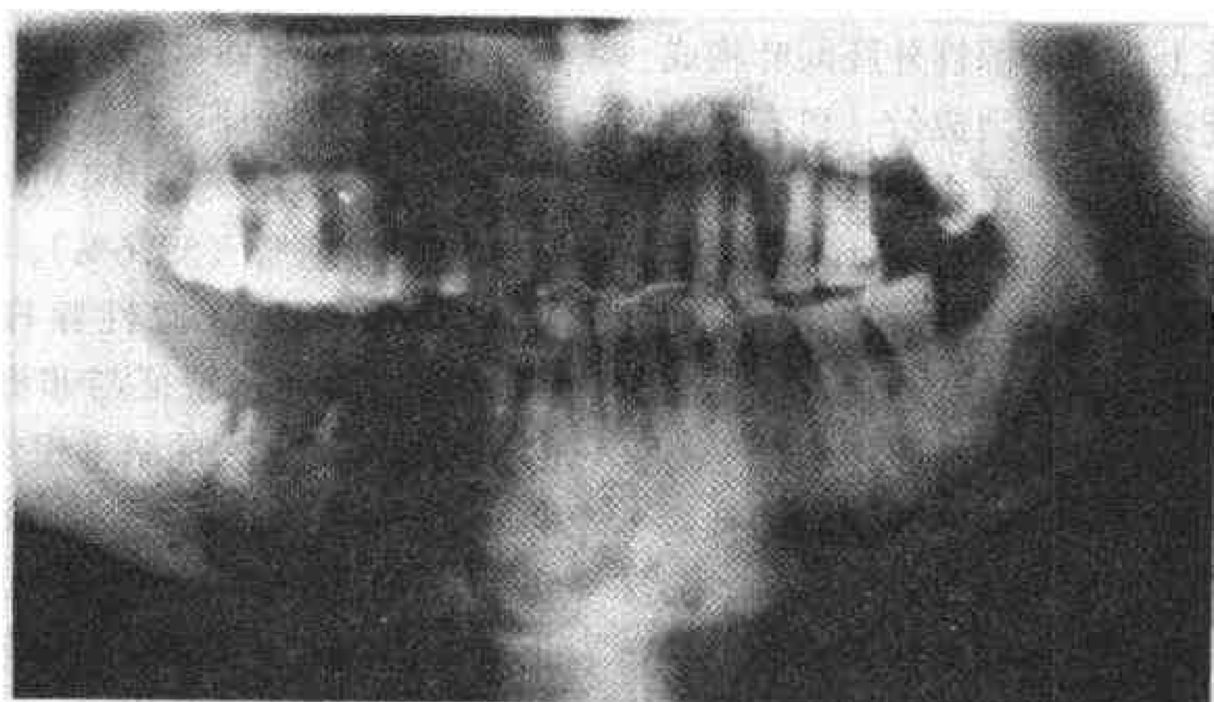


图 6-4-11　泛发性牙骨质骨结构不良
上下颌牙槽骨多发性病损



图 6-4-12　泛发性牙骨质骨结构不良
大片均质矿化物

3. 局灶性牙骨质-骨结构不良（focal cemento-osseous dysplasia） 好发于30～50岁中年白人妇女；后牙区较常见，多数位于缺牙区。临床无症状，常由X光检查偶然发现。病变直径常小于1.5cm，呈较局限的透光或不透光混合影。镜下改变与其它两型COD或纤维骨病变相似，部分病变可伴发单纯性骨囊肿。临床上主要同COF鉴别，后者常大于1.5cm，术中常有包膜，易剜出。

第四节 牙源性肿瘤

牙源性肿瘤是由成牙组织所发生的一组肿瘤和非肿瘤性的瘤样病变。成牙组织包括来自外胚叶组织的成釉器和来自外胚间叶组织的牙乳头、牙囊。在不同病变中扮演主角的组织来源不同、形态各异。若同时具备牙源性上皮和牙源性外胚间叶构成的病变，则具备了相互诱导的必须成份，可有牙本质甚至牙釉质样的矿化物形成。但由于这些组织的分化诱导程度不同，不仅导致形态结构的多种多样，还决定在单个病变中是否有或没有牙齿硬组织出现，部分原因尚不清楚。因此，为熟悉牙源性肿瘤和囊肿的病理诊断，很重要的一点，还有赖于对这些病变和正常牙齿组织各个发育阶段的相似性的了解。

分类主要根据WHO发表的牙源性肿瘤组织学分类（1992，第二版），摘录如下（表6-4-2）：

表6-4-2 牙源性肿瘤组织学分类

良性

(一)来源于牙源性上皮无牙源性外胚间叶的肿瘤

1. 成釉细胞瘤
2. 牙源性鳞状细胞瘤
3. 牙源性钙化上皮瘤
4. 透明细胞牙源性肿瘤

(二)牙源性上皮伴牙源性外胚间叶的肿瘤(有成熟牙齿硬组织形成)

1. 成釉细胞纤维瘤
2. 成釉细胞牙瘤
3. 成釉细胞纤维牙本质瘤(牙本质瘤)和成釉细胞纤维牙瘤
4. 牙源性腺样瘤
5. 牙源性钙化囊肿和牙源性影细胞瘤
6. 混合性牙瘤
7. 组合性牙瘤

续表

(三)牙源性外胚间叶肿瘤(有或无牙源性上皮)

1. 牙源性纤维瘤
2. 粘液瘤(牙源性粘液瘤、粘液纤维瘤)
3. 良性牙骨质母细胞瘤(真性牙骨质瘤)

恶性

(一)牙源性癌

1. 恶性成釉细胞瘤
2. 原发性骨内癌
3. 牙源性上皮肿瘤的恶性变
4. 牙源性囊肿恶变

(二)牙源性肉瘤

1. 成釉细胞纤维肉瘤(成釉细胞肉瘤)
2. 成釉细胞纤维肉瘤和成釉细胞牙肉瘤
3. 牙源性癌肉瘤

四川大学华西口腔医院收集整理了759例牙源性肿瘤的基本特征，并同世界各地的统计资料进行了比较（表6-4-3）。中国人中最为常见的牙源性肿瘤为成釉细胞瘤（58.6%），其他依次为牙源性粘液瘤（8.4%），牙源性腺样瘤（8.3%）和牙瘤（6.7%）。其分布特征与非洲和日本的报道相似，但与美国和加拿大的结果相差甚远，后者以牙瘤最常见（73.8%和56.4%），成釉细胞瘤仅占12.2%和14.8%，德国和土耳其的结果介于亚洲地区和北美地区之间。此外，恶性牙源性肿瘤在四川大学华西口腔医院759例中占6.1%，与非洲的报道相似，但高于其他地区。

表6-4-3 牙源性肿瘤的地理分布比较（%）

	中国	尼日利亚	德国	土耳其	加拿大	美国
报告例数	759	289	386	370	357	641
成釉细胞瘤	58.6	58.5	25.9	40.3	14.8	12.2
牙源性钙化上皮瘤	0.9	0.4	0.3	1.6	1.4	0.9
成釉细胞纤维瘤	1.8	4.5	2.3	4.9	1.7	2.3
成釉细胞纤维牙瘤	0.2	—	2.1	0.8	3.4	1.7
牙源性腺样瘤	8.3	6.2	1.3	3.0	3.6	3.4
牙源性钙化囊肿	4.6	2.4	0.3	1.1	5.0	2.3
牙瘤（组合性、混合性）	6.7	4.2	57.8	20	56.4	73.8
牙源性纤维瘤	0.7	4.5	6.7	4.9	5.3	—
牙源性粘液瘤	8.4	11.8	1.3	13.8	5.6	3.1
良性牙骨质母细胞瘤	2.6	0.7	2.1	6.2	2.0	0.2
恶性成釉细胞瘤	6.1	5.2	—	1.6	0.6	—
其他	0.9	1.7	—	1.9	—	—

一、良性肿瘤

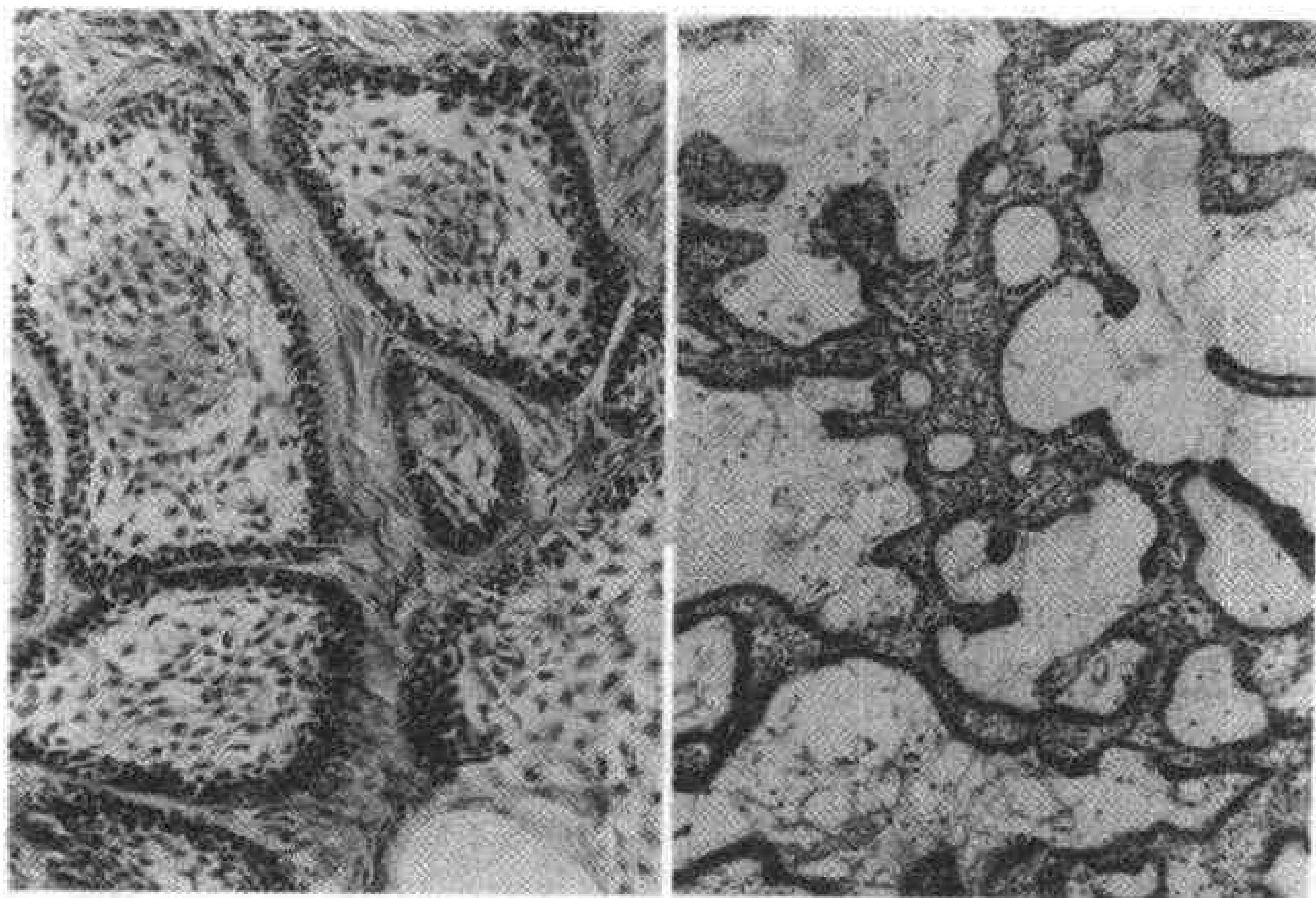
（一）成釉细胞瘤

成釉细胞瘤（ameloblastoma，AB）是颌骨内最常见的牙源性肿瘤。据国内六个口腔医学院校口腔病理室资料统计，AB在牙源性肿瘤中占59.3%。据四川大学华西口腔医院759例牙源性肿瘤，有AB 445例占58.6%。此瘤生长缓慢，属局部有浸润性生长的良性肿瘤，也有认为它是一个界于良恶性之间的临界性肿瘤。AB来自牙源性上皮残余，长大后可能继发和口腔上皮融合，但绝大多数肿瘤位于颌骨内。上、下颌骨之比国外文献记载大多为1:4，而国内报告为1:9～1:14，华西口腔医院为1:13，可见国人患病更多集中在下颌。该院报告以下颌磨牙区（33.6%）和下颌角区（26.8%）最为常见，好发年龄为20～40岁，平均为31.3岁，男稍高于女。临床表现为颌骨膨大、牙移位、牙松动、面部畸形，大的肿瘤常扩展至下颌支，继发感染时可有溃烂、疼痛和瘘管形成。上颌骨缺乏厚的骨皮质，与鼻腔、鼻窦、眼眶、咽及颅底关系密切，有利于肿瘤向这些部位扩展，有时可引起严重后果。X线上多数肿瘤界限清楚，呈多房状透射影，边缘切迹状向移位牙间延伸，有时伴埋伏牙，也可为单囊性；和牙源性囊肿不易区别。

【病理】

肉眼见AB多囊性比实质性常见，常由两者混合构成，肿瘤实质呈灰白或灰红色，囊腔内被棕色或草黄色低粘性液体占据。镜下见，AB的基本形态和牙胚成釉器相似，然而不同肿瘤和同一肿瘤的不同区域组织形态变异较大。根据组织形态不同可将其分为多个亚型，以滤泡型和丛状型最常见，亦为AB的基本类型。此两型共存于同一肿瘤内亦不少见。分述如下：

滤泡型（follicular pattern） 由大小形态不规则、分散的上皮岛组成，岛的周边细胞（基底细胞）呈柱状或立方状，栅栏状排列，细胞极向倒置，即卵圆形深染的核远离基底膜（极向倒置），似牙胚成釉器分泌釉基质前的成釉细胞。岛的中央细胞为多突星形或多边形，细胞间有间隙借胞浆突疏松连接，类似成釉器的星网状细胞（图6-4-13A）。大的上皮岛内常有微囊，可逐步融合成大的囊腔，故此型囊的形成是从上皮岛内开始。分隔上皮岛的细胞性纤维组织多少不等，有时紧靠周边细胞的纤维间质呈现嗜伊红均质带，属牙源性上皮和间叶组织之间的早期诱导现象。



A　　B

图6-4-13 成釉细胞瘤
滤泡型（A）丛状型（B）

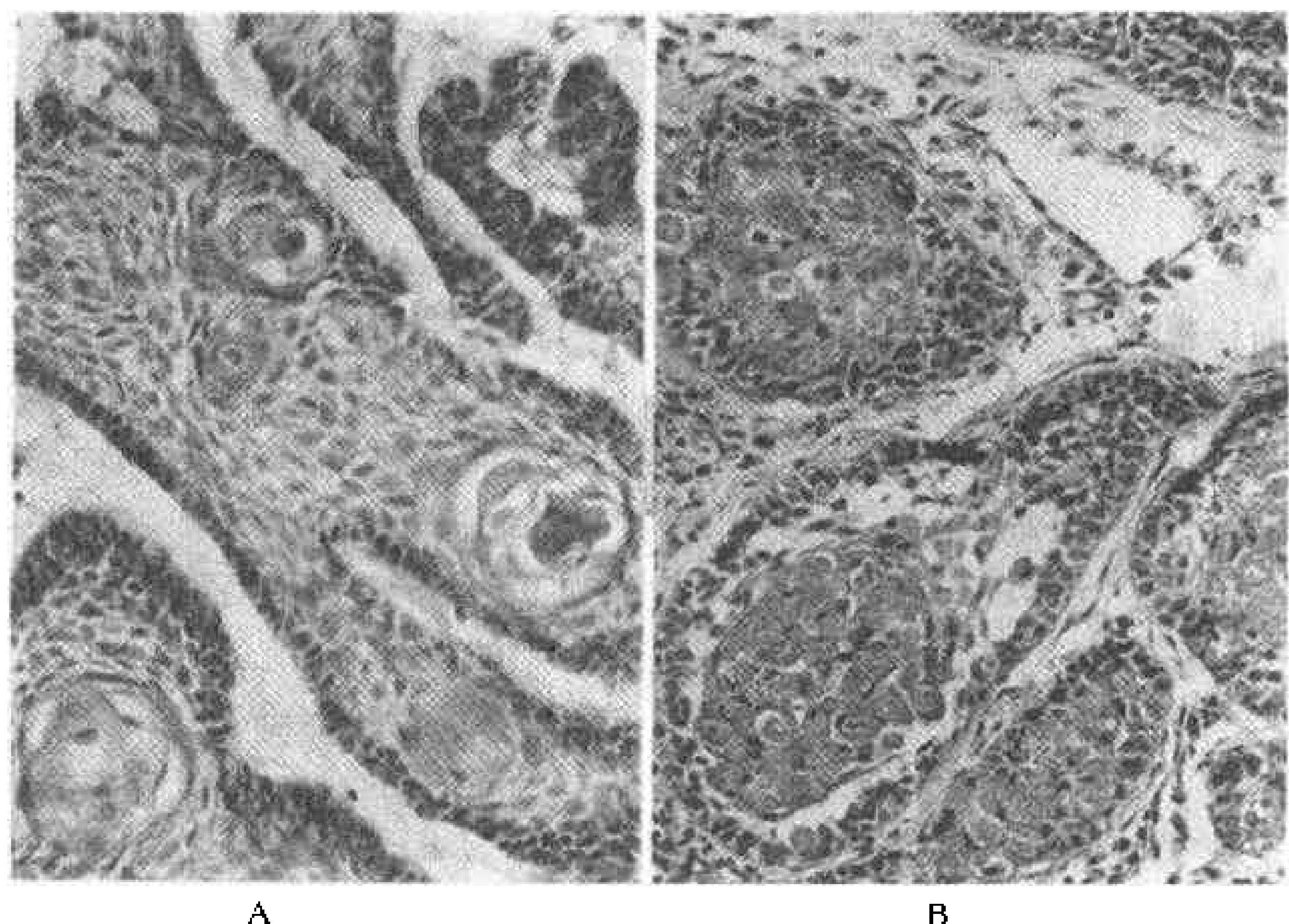
丛状型（plexiform pattern）由周边细胞夹持少量星状细胞的上皮条索交错形成网状结构，周边细胞常呈低立方状，极向倒置不明显，星网状细胞比滤泡型少得多。上皮条索的网眼间充满纤细的间质，间质常

发生囊性退变形成间质囊，是AB发生囊性变的又一途径。此型周界常不如滤泡型清楚(图6-4-13B)。

AB较少见的组织学类型：

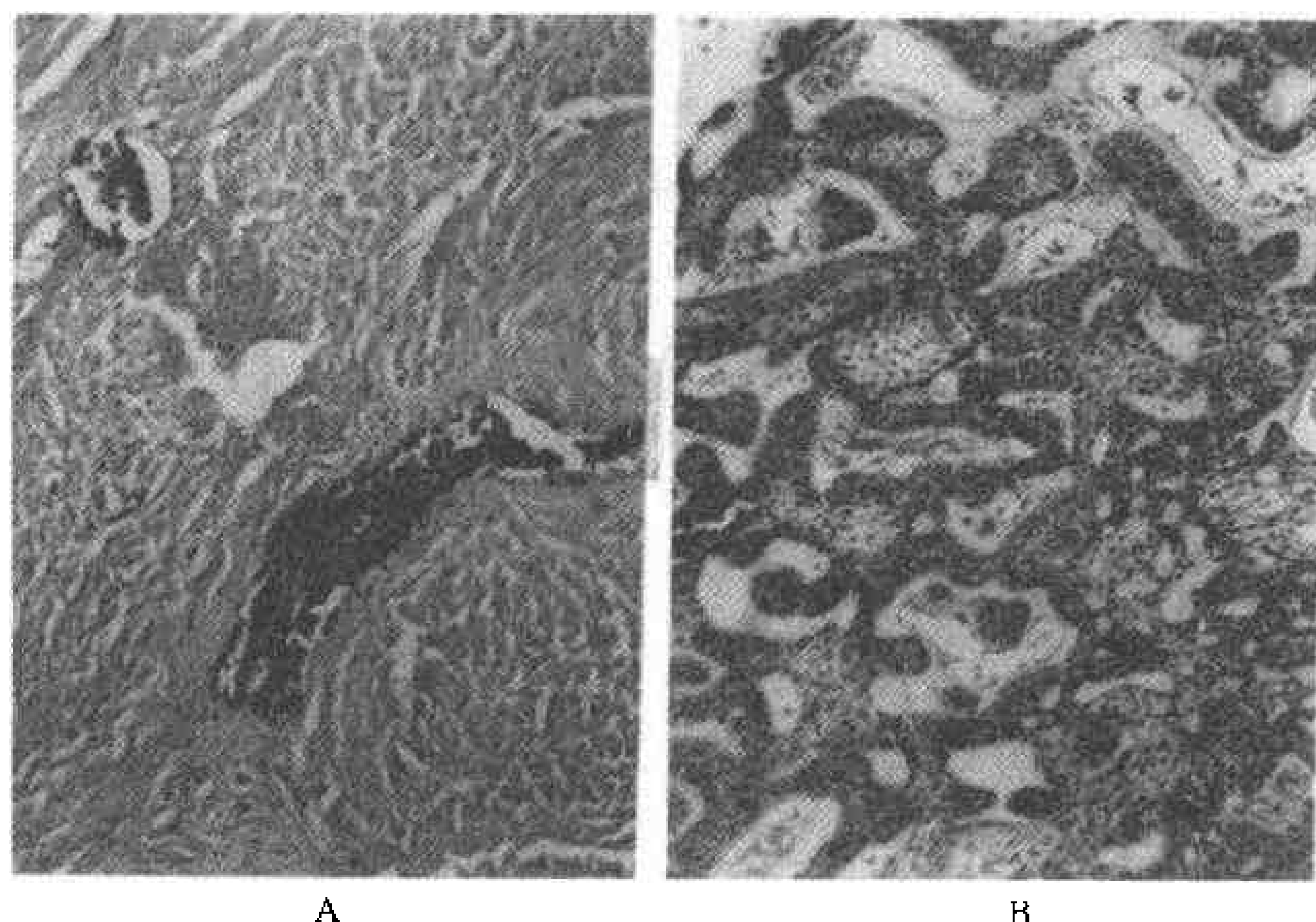
1）棘皮瘤型（acanthomatous pattern） 此型常由滤泡型变来，即大量星网状细胞被鳞状化生细胞取代，可发生角化或形成角化珠。偶尔鳞化很广泛，使基底样周边细胞也变得不明显(图6-4-14A)。

2）颗粒细胞型（granular cell pattern） 星形细胞和(或)基底细胞部分或全部被颗粒细胞取代，即细胞变圆增大或呈多边形，胞浆内出现紧密堆集的嗜伊红颗粒，核固缩、偏心位。该细胞PAS染色呈阳性，组织化学和电镜证实胞浆颗粒为溶酶体。有人强调此型的侵袭性和复发倾向，也有人提出可发生转移，但临床表现无特殊(图6-4-14B)。



A　　B

图6-4-14　成釉细胞瘤
棘皮瘤型（A）颗粒细胞型（B）



A　　B

图6-4-15　成釉细胞瘤
韧带型（A）基底细胞型（B）

3）韧带型（desmoplastic pattern），肿瘤间质纤维结缔组织增生，或由丰富的胶原纤维构成，似韧带状组织，上皮散在于纤维结缔组织间，呈岛状或条索状（图6-4-15A）。此型多见于下颌前牙区

或双尖牙区，预后较好。

4）基底细胞型（basal cell pattern），由密集呈小团或分支状深嗜碱染色的瘤细胞构成，酷似皮肤基底细胞癌。注意和颌骨内基底样鳞状细胞癌、腺样囊性癌区别（图 6-4-15B）。

5）通常 AB 不出现或很少有角化，在非常少的情况下有广泛角质形成，称角化性 AB（keratoameloblastoma）。罕见的乳头状角化性 AB（papilliferous keratoamelatelastoma），是指在肿瘤组织的部分囊腔由角化不良上皮衬里伴乳头状增生，内含角质。

6）有时退变的间质内的血管高度扩张，镜下形态似颌骨中央性海绵状血管瘤，称血管瘤型（hemangioma-like AB）。

符合上述基本病理改变的 AB 通常称为普通型 AB，部分病变继发囊性改变后又称多囊性 AB 或 AB 多囊性变。此外，AB 还有以下几个独立的临床类型。

单囊性成釉细胞瘤（unicystic ameloblastoma，UAB） 约占 AB 的 10%～15%，属原发性或继发于牙源性囊肿上皮。组织学表现有三种类型，第一种为腔型（lumind AB），上皮衬里向立方和柱状基底细胞移行，核呈栅状极性排列，胞浆有空泡；第二种为腔内型（intralumindal AB）衬里上皮同第一，部分区域有局部瘤结节形成突入囊腔，结节上皮类似 AB 丛状型；第三种为壁性成釉细胞瘤（mural AB）形成，部分囊壁被典型的丛状或滤泡型 AB 浸润，也可浸润邻近颌骨。临床实践中需特别注意同普通型多囊性 AB 鉴别，其中鉴别的关键为全面检查、多处取材。单囊性 AB 常发生于青、少年，10～20 岁年龄段最常见，多与未萌出的下颌第三磨牙有关，侵袭性较小、复发率低，对前两种类型作单纯刮除治疗即可。

外周性成釉细胞瘤（peripherial ameloblastoma，PAB） 发生在颌骨外上下牙龈或无牙牙槽的软组织内，为最多见的外周性牙源性肿瘤，发病年龄较大，以磨牙后区最常见。可能起源于牙板的上皮残余或口腔粘膜上皮，临床上多数表现在牙龈上有孤立的红色或粉红色结节状包块、坚实无痛。组织形态与骨内 AB 相同，肿瘤上皮构成丛状型、滤泡型或基底细胞型，无完整的纤维包膜，有时和被覆粘膜上皮续连，间质内常有炎性浸润。病理诊断需特别注意与牙龈的基底细胞癌或牙源性纤维瘤鉴别。PAB 较颌骨内 AB 浸润性小，只需作局部切除，很少复发。

成釉细胞瘤的恶性变 包括恶性成釉细胞瘤和成釉细胞癌（参见 377 页）。

【生物学特性】

AB 生长缓慢属良性肿瘤，但在局部有浸润性生长，常侵入邻近骨髓腔。实际肿瘤常超出 X 线片显示范围 0.5cm，因此一般认为肿瘤边界外 1cm 切除是必要的。手术不彻底可复发，但发生转移者极为罕见。有文献提到发生在上颌的 AB 较下颌易出现细胞的增生活跃，甚至恶变，值得注意。从四川大学华西口腔医院报告的 24 例恶性 AB 中上颌占 5 例，使上下颌之比提高到 1∶3.8（AB 为 1∶13），说明上颌患病恶性增多。该院也曾对手术后取得 5 年以上随访资料的 57 例 AB 患者进行分析，除 1 例死于其它疾病外均无复发，可能与该院对本病的常规治疗（肿瘤包括一定范围的颌骨切除）有关。

【鉴别诊断】

颌骨内 AB 病理学诊断中常易碰到的问题有：①在膨胀囊壁上切取小块组织易误诊为牙源性囊肿，尤其是单囊性 AB，应从囊壁增厚处或微囊区切取对诊断有用的活检组织；②细发炎症的牙源性囊肿，衬里上皮常有增生，重者增长的上皮钉突可呈弓状或交错吻合呈网状，类似 AB 的丛状型。除炎细胞增多外还应借助临床和 X 线影像帮助区别；③有广泛鳞状化生的棘皮瘤型，有可能误诊为颌骨内的鳞状细胞癌或牙源性鳞状细胞瘤，注意前者有恶性特征，两者皆不具备 AB 典型的周边基底细胞；④成釉细胞纤维瘤，上皮成分和 AB 相似，但肿瘤性间叶成分量大，为细胞丰富的幼稚结缔组织，似牙乳头。

（二）牙源性鳞状细胞瘤

牙源性鳞状细胞瘤（squamous odontogenic tumours，SOT）为颌骨内少见的良性肿瘤，常发生在牙根，有时有局部浸润，无症状或有轻微疼痛，因常位于牙周膜易致牙齿松动。X 线见肿瘤呈单房状，部分区域周界不清表明有骨的浸润。多灶性发生的病例不少见，骨外病变也有报告。已报告的病例皆采用保守治疗，少有复发，但对发生在上颌的似有较强的侵袭性，应加强随访。

【病理】

典型病变由大小不等的鳞状上皮岛组成，低倍镜下很像棘皮瘤型AB，但缺乏栅栏状排列、核有极向性的基底细胞和星网状细胞，上皮岛内可有微囊形成，偶见层板状钙化和球形嗜伊红物沉积，类似牙源性钙化上皮瘤，但是淀粉染色阴性，嗜伊红的个别上皮细胞可能为前角化，不见角化珠，细胞间桥易见。此外，SOT鳞状细胞大小形态一致，染色较淡，没有核异形和核染色质增多，也不见核分裂，可与鳞状细胞癌区别。肿瘤间质为富于细胞的束状胶原纤维，若间质广泛，上皮岛不呈圆形，应注意和韧带状AB区别。

（三）牙源性钙化上皮瘤

牙源性钙化上皮瘤（calcifying epithelial odontogenic tumor，CEOT）较少见，1956年首先由Pindborg报告，又称为Pindborg瘤。约占牙源性肿瘤的1%，国内刘瑗如曾报告过9例，四川大学华西口腔医院759例牙源性肿瘤中有7例，陈新民统计281例牙源性肿瘤中有3例。患者年龄分布较广，20～60岁之间均有发病，性别无差异，部位上下颌约等，以双尖牙和磨牙区常见，表现为生长缓慢的无痛性包块，X线呈单房或多房状透射影，内有大小不等的阻射物。约50%的病例和一埋伏牙冠相连。Pindborg认为来自埋伏牙的缩余釉上皮，但也有人相信来自成釉器的中间层细胞。

【病理】

病变区颌骨膨大，切面灰白或灰黄色，实性，可见埋伏牙。镜下见瘤细胞多边形、梭形，嗜酸染色，在纤维间质中密集排列呈片、索状，细胞周界和细胞间桥明显，胞核大小不等有多形性，核染色质增多，核仁明显，可见单核和多核巨细胞，但核分裂罕见（图6-4-16）。对此瘤不熟悉者易疑为恶性。另一特点是在瘤细胞间或细胞内可见圆形嗜伊红的均质物，刚果红染色阳性，硫磺素T（theoflavine T）染色在紫外光下发荧光，对甲基紫呈异染性，这些反应皆类似于淀粉样物，现已被免疫组化证实为肿瘤细胞分泌的釉基质蛋白的前身属成釉蛋白和釉蛋白，而非退变性产物。淀粉样物常发生矿化，形成嗜碱性同心层钙化小体，可融合成大的团块而将上皮性瘤细胞分割成小岛或细索。

如AB样也有极少数外周性CEOT发生，多位于下颌切牙或尖牙区的牙根，临床表现同外周性AB，组织形态基本同骨内CEOT。

【生物学特性】

CEOT为良性肿瘤，和AB比较少有浸润骨髓腔，但也有手术治疗多年后复发的病例报告，尚有待观察。

【诊断与鉴别诊断】

CEOT的鉴别诊断主要包括：①颌骨中央性鳞状细胞癌，CEOT虽组织形态类似恶性，但不见核分裂，有类淀粉样物存在，常伴发钙化等为鳞癌所不具备；②CEOT有时缺乏钙化和（或）淀粉样物，只有成片的上皮成分、有时有大量透明细胞出现，这些细胞不含糖原、粘液和脂质，应注意和牙源性透明细胞癌（见370页）、颌骨中央性粘液表皮样癌、转移性肾癌区别；③有文献报告CEOT和牙源性腺样瘤同时发生在一个肿瘤内称为复合上皮性牙源性肿瘤（combine epithelial odontogenic tumor）。

（四）牙源性透明细胞肿瘤

牙源性透明细胞肿瘤（clear cell odontogenic tumour，CCOT）又称牙源性透明细胞癌（clear cell odontogenic carcinoma）。此瘤很少见，是为局部浸润有明显复发和区域淋巴结转移趋向的一个肿瘤。1985年由Hansen等人首次报告。临床表现有疼痛、牙龈肿胀发红、牙松动或近期拔牙史，发生部位不定，X线显示为局部破坏性病变，呈弥散透射或空房状。

【病理】

肉眼见肿瘤切面为实质性，均匀白色，有时可发现带闪光纤维带。镜下见，最突出的特点是一致性细胞构成大的岛状和索状，核圆或卵圆形、胞浆透明，含有一定量的糖原。岛的周边细胞可以灶性出现或不出现栅状排列，而代之以紧密堆积带有少量嗜伊红胞浆的细胞，核分裂可见，或有异常核分裂，有厚度不等的纤维分隔。肿瘤边缘小的细胞丛有时看上去类似牙源性上皮残余。对单克隆角蛋白19呈强阳性反应，为牙源性上皮特征。根据文献报告约有1/3的患者发生转移，最常转移到局部淋巴结，一例报告转移到肺，作为癌目前已被多数人接受。

对CCOT的确诊应首先排除与透明细胞相关的肿瘤如牙源性钙化上皮瘤（见370页）、颌骨中央性粘液表皮样癌，以及转移性肾癌，后者虽对keratin反应阳性，对vimentin也同为阳性。

（五）成釉细胞纤维瘤

成釉细胞纤维瘤（ameloblastic fibroma，AF）少见，它是由牙源性上皮和间充质构成，不含牙釉质和牙本质的混合性牙源性肿瘤，上皮来自成釉器和牙源性上皮剩余，间充质成分来自牙乳头或牙囊。文献报告75%位于下颌磨牙区，男性稍多。四川大学华西口腔医院759例牙源性肿瘤中有14例，占1.8%，男女比例为1:1.3，女性略高，上下颌之比为1:2.5，高发年龄10～20岁，平均年龄14.6岁。X线和单囊性成釉细胞瘤不易区别，呈单房或多房性透射影，边缘光滑，常伴有硬骨缘或埋伏牙。

【病理】

肉眼见，肿瘤在颌骨内为一膨胀性肿块，常有反应性骨壳包绕，表面光滑，边界清楚，切面实质性、软、灰白色，胶样或囊性变时有时无，常含未萌出牙。镜下见，上皮成分较少，呈细的链索状、花蕾状，分散于间叶组织内，周边细胞呈立方状或柱状，栅栏状排列，中央有少量星状细胞，似成釉细胞瘤或双层排列的似牙板结构（图6-4-17）。间叶成分为幼稚的结缔组织，纤维母细胞丰富似发育牙胚中的牙乳头，胶原纤维纤细、血管缺乏。部分在邻近上皮处由基底膜增厚发展为带状玻璃样变区，为牙源性上皮和间叶之间的诱导现象。

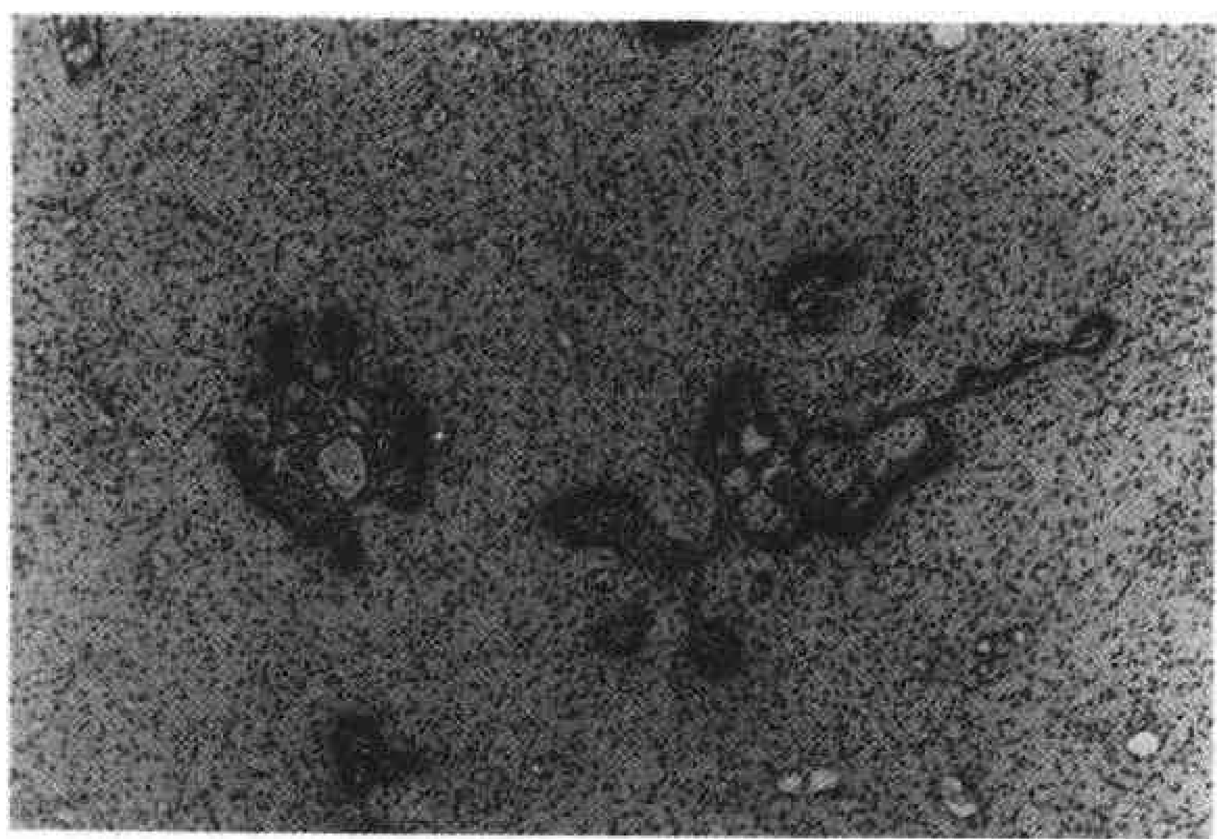


图6-4-17　成釉细胞纤维瘤

【生物学特性】

AF为良性肿瘤，常有较完整的包膜，不浸润颌骨，如彻底刮治效果满意。但也有学者收集世界文献总计其复发率为18.3%，必要时仍需作切除治疗。

（六）成釉细胞纤维牙瘤和成釉细胞纤维牙本质瘤

成釉细胞纤维牙瘤（ameloblastic fibro-odontoma AFO）是指在AF的基础上，上皮与间叶组织互相诱导形成了牙本质、牙釉质或牙骨质等成分，形成早期的小点状矿化到发育成熟的牙齿组织或牙小体（图6-4-18见彩色）。一些学者认为AFO为一个发育过程中未成熟的混合性牙瘤，不是真性肿瘤而是错构瘤，生长有自限性和逐渐成熟的过程。镜下见有一般AF的特征，不同的是含有牙本质和牙釉质。Slootweg曾复习50例中，男女之比为1.3:1，平均年龄8.1岁，62%的患者在10岁以下，上下颌之比为1:1.6，多发生在下颌后份。少数患者有先天缺牙。X线上周界清楚的单房或多房性透射阴影，早期含少量矿化小点，晚期可有大的阻射团块或小牙样结构。此瘤多数较小，直径1～2cm，也可以相当大，累及下颌体甚至进入下颌支。成釉细胞纤维牙本质瘤（ameloblastic fibro dentinoma，AFD），或称牙本质瘤（dentinoma），是指在AF的肿瘤背景上，出现了牙本质或类牙本质等诱导产物，并可能发生钙化。多数学者倾向认为AFD为AF的一个亚类，其临床特点也与AF相似。需注意和成釉细胞牙瘤鉴别，后者有成釉细胞瘤和混合性牙瘤的联合表现，有侵袭性行为。近年有人提出成釉细胞纤维瘤、成釉细胞纤维牙本质

瘤、成釉细胞纤维牙瘤和混合性牙瘤，可能为同一病变的一个连续变化谱。然而，也有一些学者收集文献，按发病年龄、性别、部位等进行分析，发现部分病变并不能以连续变化谱的过程来解释。但另一些病变确实又表现为肿瘤性生长引起较大范围的颌骨破坏。

（七）牙源性腺样瘤

牙源性腺样瘤（adenomatoid odontogenic tumour，AOT）是一个生长缓慢的良性肿瘤或错构瘤。据国内六个院校口腔病理教研室统计共102例，占牙源性肿瘤的4.2%，在四川大学华西口腔医院的759例中有63例（8.3%）。据Philipsen收集文献报道加上本人报告的35例共计499例，用计算机进行了全面分析，该瘤发病率占牙源性肿瘤的2.9%～6.8%，依临床和X线表现分为：①中央型（颌骨内）占97.2%，其中滤泡型（含牙）占73.0%（其中70%含上下颌尖牙）；滤泡外型占24.7%。②外周型（骨外），占2.8%。

女性高于男性，男女之比为1∶1.9。上颌多于下颌，上下颌之比为1.9∶1。高发年龄为10～19岁，30岁以后发病者以男性和下颌居多。AOT一般较小，直径1～3cm，X线上表现为周界清楚的透光阴影，滤泡型可见有牙冠包埋其中，不易与含牙囊肿区别，约2/3的病灶内见到钙化斑点。滤泡外型常有牙移位。

【病理】

肉眼观，大多为包膜清楚的圆形肿块，切面见肿瘤为灰白实质区和囊腔共存，囊壁厚，内有黄色胶冻状物，埋伏牙牙冠位于瘤体内或突入囊腔中。

镜下见，肿瘤上皮紧密排列呈团或丛状，团、丛间或周边有相互吻合的上皮细索网。在紧密瘤细胞团丛内可见特征性的腺管样结构和玫瑰花样结构，腺管样结构是由类似成釉细胞的单层柱状或立方状上皮围成的管腔，细胞核远离基底膜（管腔面），腔内空虚或含有不等量均质的嗜伊红物质，PAS染色阳性，基底膜和淀粉样染色阴性，免疫细胞化学染色显示成釉蛋白和釉蛋白阳性，提示为釉基质，这种物质也出现在实质区的细胞间，并发生钙化，形成小团无定形钙化灶。若腺样腔隙未张开，闭合呈线状并卷曲为双层柱状上皮，则似玫瑰花样形态（图6-4-19），在腺管样或花样结构外周常有数列扁平梭形细胞和外边的星形多突细胞相连，类似成釉器中的中间层和星网层。在实质性团块内的另一特征是小圆和小梭形细胞排列成旋涡状小结。结缔组织间质很少，主要存在囊性退变的筛状区，在和上皮邻近的间质内常出现片状粉染的均质物，可有少许细胞散在，是上皮和间质之间的诱导产物属结构不良牙本质（dysplastic dentine）。

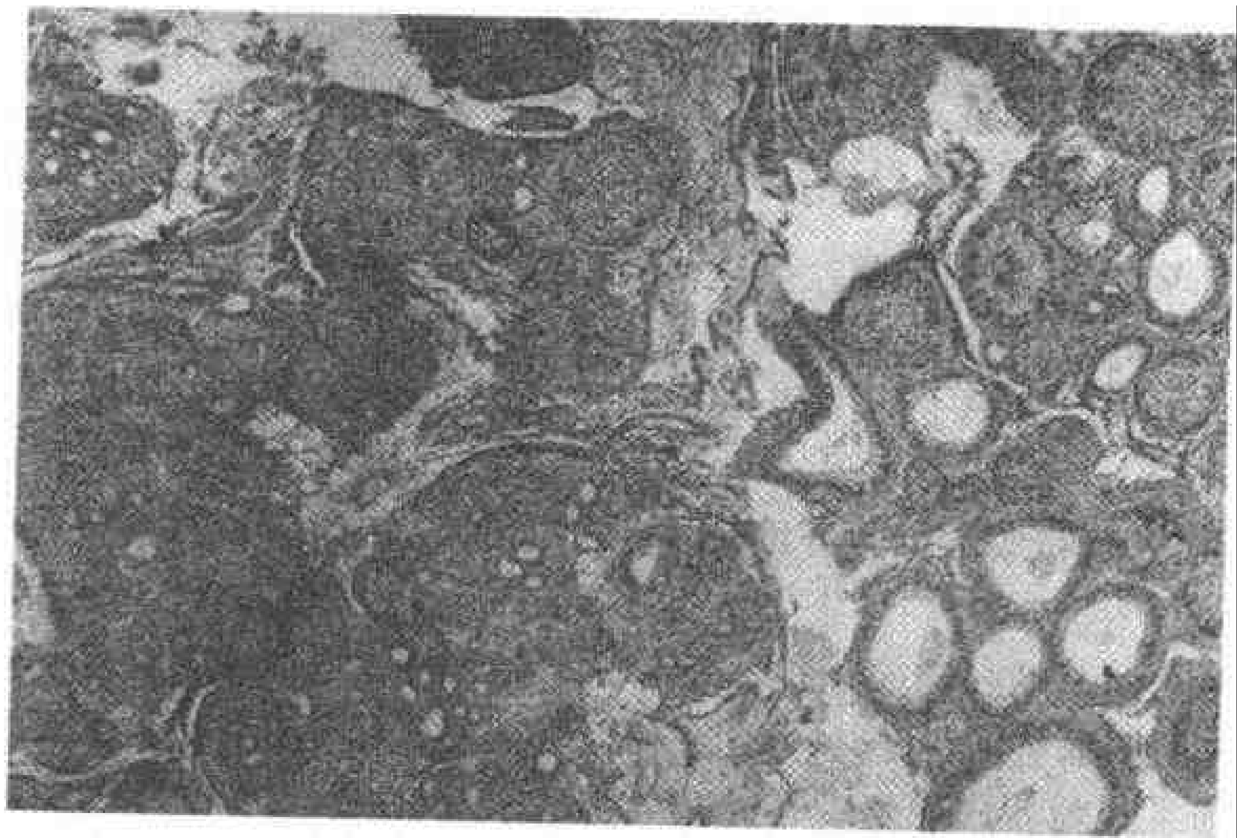


图6-4-19 牙源性腺样瘤

【诊断和鉴别诊断】

AOT具有特征性的腺管样、玫瑰花样结构、细胞间嗜伊红物质伴无定形钙化灶等，依据这些不难诊断。虽有钙化物但不见影细胞可和牙源性钙化囊肿区别；瘤内筛状结构较常见，加上腺样形态有可能误诊为异位颌骨的中央性涎腺肿瘤，特别是腺

样囊性瘤。在X光片上注意和含牙囊肿区别，后者大多位于下颌第三磨牙区，囊壁常附着在牙颈部。

【生物学特性】

AOT为良性病损，可能属错构瘤性质。包膜厚，周界清，易摘除而不易复发。

（八）牙源性钙化囊肿

牙源性钙化囊肿（calcifying odontogenic cyst，COC）首先由Gorlin（1962）报告，是一个较特殊的牙源性病损，部分病变具有囊肿的特点，部分病变具有实质性肿瘤的特点。对单囊型COC有学者认为可能是错构瘤或非肿瘤性的结构不良，好发于青年，而肿瘤型好发于老年，故有文献报告出现两个年龄高峰（10～19岁组和60～69岁组），怀疑是两个独立的病变。

本病较少见，在四川大学华西口腔医院759例牙源性肿瘤中有35例（4.6%），临床表现无症状，常由X线照片偶然发现，自然也可使颌骨膨大。年龄分布广，以20～30岁居多，性别分布均等或女性稍高于男性。平均分布于上、下颌骨，在青年人中上颌骨略多。X光照片表现为周界清楚的透射区，单囊或多囊状，有不等量小点状阻射物散布于病损边缘（相当于衬里上皮内），偶见大的钙化团块出现在病损中央（囊腔），形态不规则。

【病理】

COC的基本病理结构为类似成釉细胞瘤的上皮、影细胞和不同程度的钙化，但其病理类型复杂，近年Buncher、Hong和Toide等提出不同的病理分类。本书仍采用WHO标准区分为囊肿型和肿瘤型。

囊肿型：肿物直径常不超过3cm，也有超过10cm的。囊壁较厚、表面光滑，囊内有半实质性内容和白色颗粒状钙化物或豆渣样物附着，常有一未萌出牙与囊壁结合，有时伴发牙瘤。镜下见影细胞在衬里上皮囊腔面，可构成宽窄不等的嗜酸性带，也可单个或小团分散存在，影细胞常发生营养不良性钙化，偶见由堆积在囊腔内的影细胞产生的大团钙化。基底层细胞柱状，立方状，核远离基底膜，中间层为星状或表皮样细胞。在基底细胞层和纤维间质间可见类牙本质形成，有时伴牙瘤形成（图6-4-20见彩色插页）。衬里上皮细胞可形成局限性壁性结节（mural nodules），而另一些区域的囊壁仅由扁平、立方状细胞衬里构成，则类似于成釉细胞瘤的囊腔，有时小团上皮突出基底膜在结缔组织内形成上皮岛或子囊，若过多出现可增强浸润性，甚至发展为肿瘤性病损。此外，进入结缔组织的影细胞如表皮样囊肿破裂溢出的角化物，可引起异物反应。复习部分国内文献加上华西口腔医院资料，其中标本较完整的COC共43例，含牙14例，伴发牙瘤5例，有子囊的7例，在华西口腔医院的20例中3例伴有牙源性腺样瘤的组织形态。有学者建议应称为“复合上皮性牙源性肿瘤”（combind epithelial odontogenic tumor）。

肿瘤型：又称为牙源性影细胞瘤（odontogenic ghost cell tumor），其同义名称有牙本质影细胞瘤（dentinogenic ghost cell tumor）。约占COC的2%～5%，好发于50岁以上的男性患者，下颌多见。在组织学上和囊肿型COC的主要区别在于全为实质性，可含少许囊性区域。基底细胞极性倒置，基底上层的星网状细胞构成索状和岛状，以及浸润性生长方式皆和成釉细胞瘤相似，也可伴有牙源性腺样瘤等其他牙源性肿瘤形态。上皮成分和显著的影细胞团、钙化团块混杂，靠近上皮周边的纤维间质内有类牙本质出现，因此，“有成牙本质影细胞瘤”之称。

恶性牙源性钙化囊肿　又称为牙源性影细胞癌（见378页）。

【生物学特性】

一般认为囊肿型采用单纯的刮除术很少复发。肿瘤型和成釉细胞瘤相似，建议作较保守的颌骨切除。

外周性牙源性钙化囊肿（peripheral calcifying odontogenic cyst PCOC）　根据Buncher的文献复习，PCOC约占该病变的17%，常发生在牙龈或无牙牙槽嵴，多为老年患者，表现为周界清楚的粉红或红色结节，可伴随对深层牙槽骨的侵蚀，临床上不易诊断。组织形态和颌骨中央性病变基本相同，可能因瘤体小，约有1/3为实质性。主要依靠影细胞和钙化的存在和外周性成釉细胞瘤区别。生物学行为较颌骨中央性病变更良，单纯摘除可以治愈。

（九）牙瘤

牙瘤（odontoma）　其实质是成牙组织形成的牙釉质、牙本质、牙骨质和牙髓以不正常的形态沉积，是一个发育畸形的错构瘤，非真性肿瘤。根据

其排列方式和器官化程度的不同又可分为混合性牙瘤和组合性牙瘤。

混合性牙瘤（complex odontoma） 由排列不规则的牙釉质、牙本质、牙骨质和结缔组织任意混杂在一起，形成大的不规则钙化团块（图 6-4-21）。X 线上为一境界清楚的阻射团块，或与透射影混合存在，其阻射程度取决于牙瘤的发育阶段，发育成熟的牙瘤比周围骨质显得更致密。

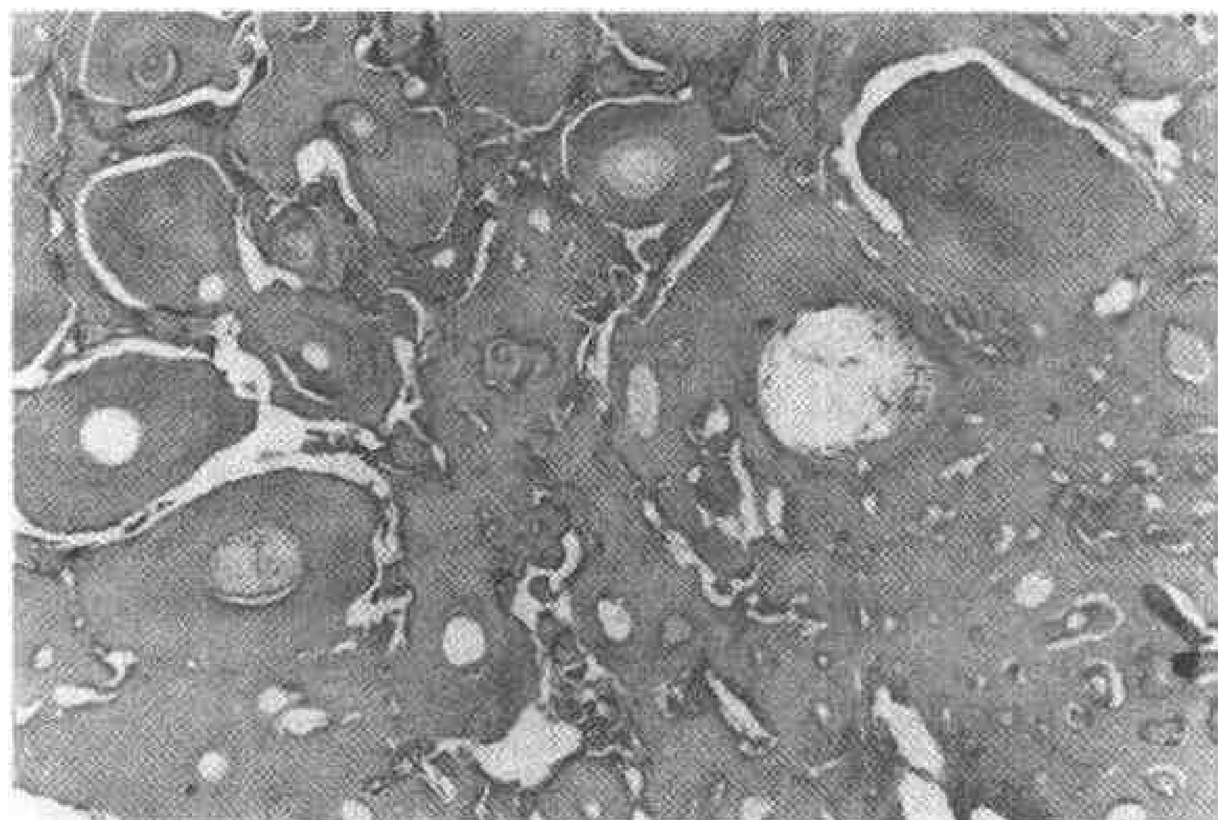


图 6-4-21 混合性牙瘤

组合性牙瘤（compound odontoma） 由数量不等、形态不规则的小牙聚集成，每个牙的牙釉质、牙本质、牙骨质和牙髓的排列方式如同正常牙（图 6-4-22）。X 线显示数量和大小不等的小团块或小牙样阻射物。两型牙瘤均可伴有正常大小的未萌出牙，肿瘤常位于阻生牙冠部，使萌出障碍，肿瘤外周常有一边缘平滑的透射带。

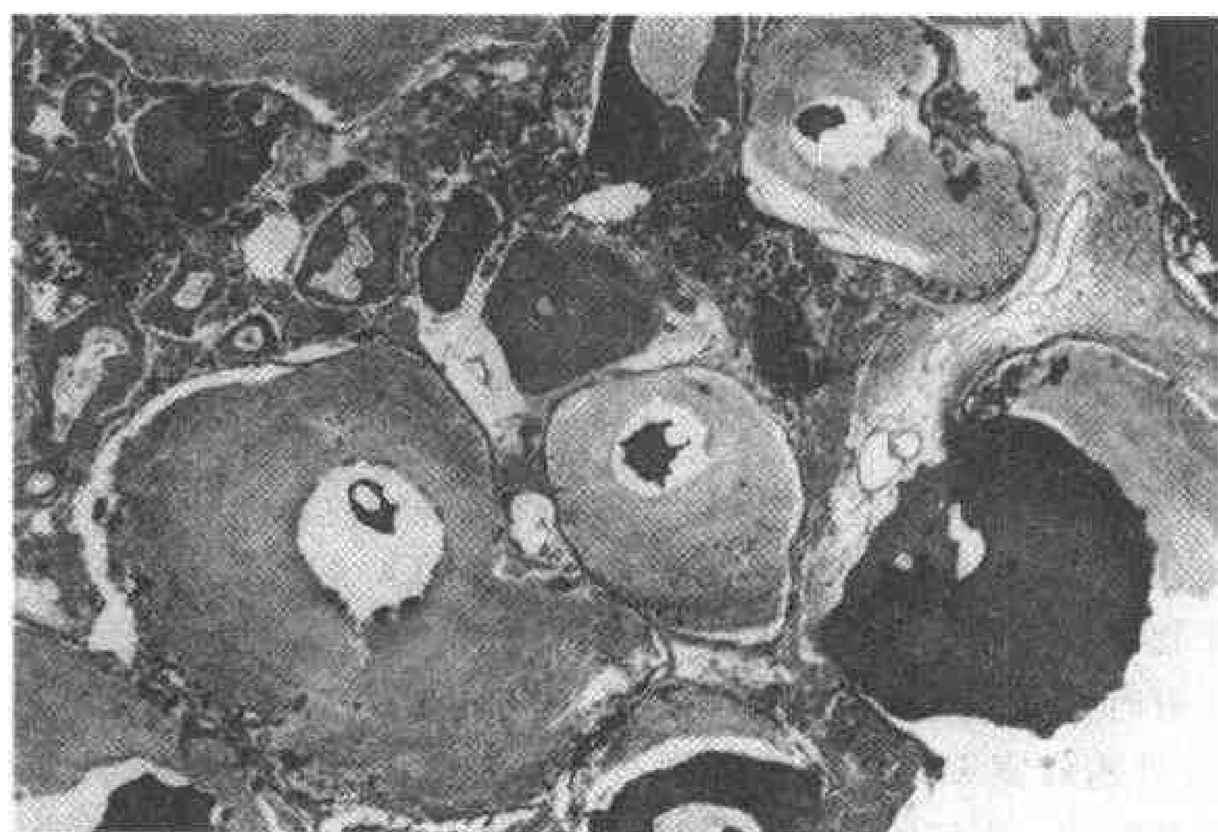


图 6-4-22 组合性牙瘤

以上两型牙瘤不总是截然分开的，多数病损以混合性为主可有或多或少的小牙混在其中或集中在某一部分。肿瘤所在部位常有正常牙的缺失，如果牙数正常则肿瘤可能由额外牙发生。牙瘤多见于儿童和青少年，混合性牙瘤多发生于下颌磨牙区，而组合性牙瘤多发生于上颌前牙区。四川大学华西口腔医院 759 例牙源性肿瘤中有牙瘤 51 例（6.7%），居第 4 位，患者以女性稍多，上下颌之比 1∶1.3，高发年龄混合性为 10～20 岁；组合性为 0～10 岁。作者还曾收集国内报告的 30 例牙瘤，男性稍高，

上下颌略等，高发年龄组 10～20 岁，其中 4 例组合性牙瘤皆发生在上（3 例）下（1 例）颌前份。值得注意的是在美国和加拿大的大多数病例报道中牙瘤为最常见的牙源性肿瘤，分别占 73.8%（美）和 56.4%（加拿大）。而成釉细胞瘤分别为 12.2% 和 14.8%，和我国的多数报道皆以成釉细胞瘤遥遥领先的情况相差大，可能与地区和种族不同或其他原因有关。

【诊断和鉴别诊断】

发育成熟的牙瘤容易诊断，但在发育期中当成釉细胞存在时，应注意和成釉细胞瘤，尤其是成釉细胞纤维瘤和成釉细胞纤维牙瘤区别，在这些病变中虽然也有类牙本质或牙釉质形成，但无类似正常牙发育中的牙乳头和釉质器的结构。在混合性牙瘤中可见含牙本质小管的牙本质基质和釉柱样的釉基质存在。

（十）牙源性纤维瘤

牙源性纤维瘤（odontogenic fibroma，OF）是牙源性间叶组织发生的良性肿瘤，可能来自牙周膜、牙乳头或牙囊。女性多于男性。多发生在下颌角和上颌第一磨牙前。常与牙根联系或伴有未萌出牙，可致患区有先天缺牙，颌骨无症状性膨大。X 线表现为单囊或偶见多囊性透光区，边界清楚，可见与埋伏牙相关。肿瘤直径一般为 2cm，也有更大的报告。

肿瘤略圆，切面粉红或灰白，有时显示粘液样外观。镜下可分两型：单纯型，肿瘤由成熟胶原纤维构成，有许多较肥胖的纤维母细胞均匀分布，可有少量牙源性上皮岛存在；WHO 型，组织学表现更复杂，除富于细胞的纤维成分外，牙源性上皮条索、团块更显著，不恒定的骨样或牙骨质样小体以及结构不良牙本质均可出现（图 6-4-23）。应注意和颌骨内的骨纤维病变，特别是牙骨质骨化性纤维瘤鉴别，也要注意和神经纤维瘤、韧带状纤维瘤区别。瘤中的牙源性上皮不是恒定存在的，当缺乏上皮成份时注意寻找与牙齿发生有关的证据。此瘤可以完整摘除，预后好，很少复发。

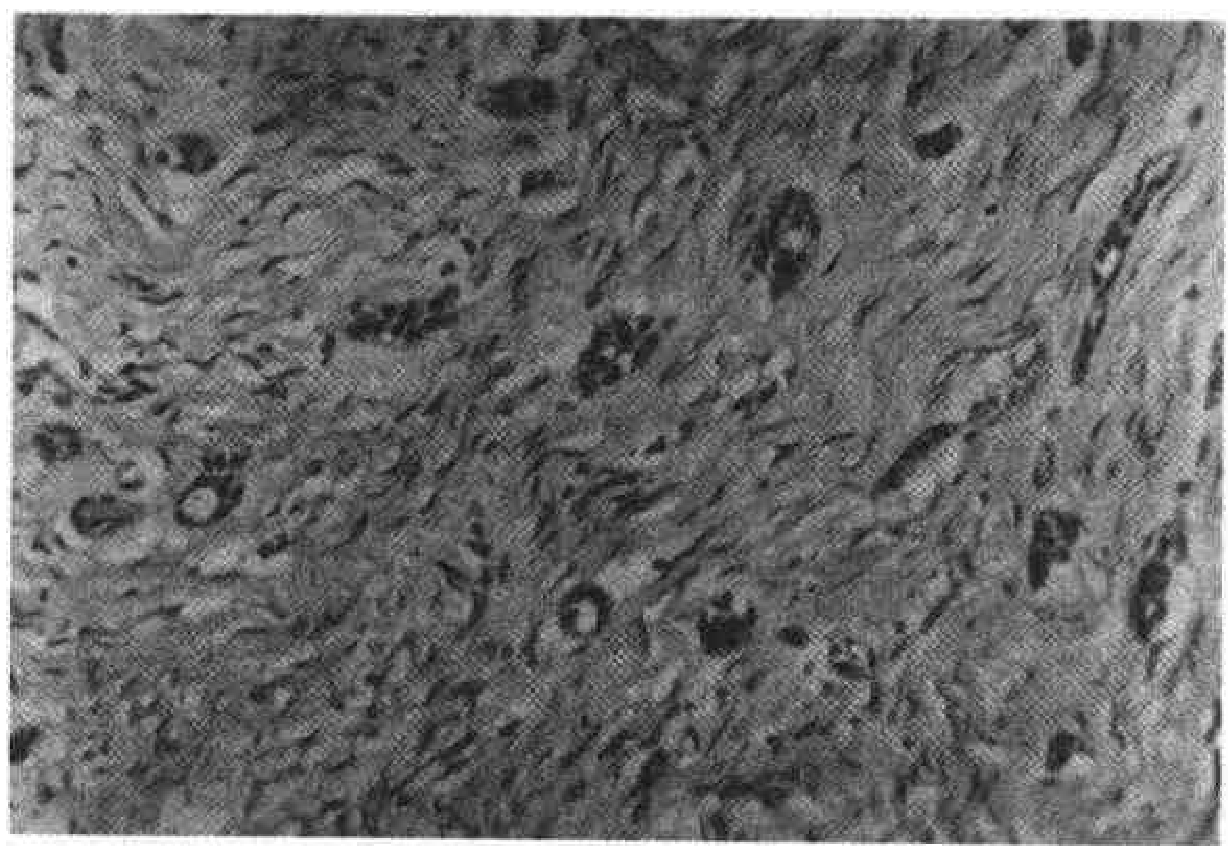


图 6-4-23　牙源性纤维瘤

（十一）牙源性粘液瘤

牙源性粘液瘤（odontogenic myxoma）由牙源性间叶组织发生，又称颌骨粘液瘤，可发生于不同年龄的患者，高峰年龄为 20～30 岁，女性稍多，下颌较上颌略多，常伴有牙缺失，肿瘤和阻生牙相关联。在四川大学华西口腔医院 759 例牙源性肿瘤中有 64 例（8.4%），居第二位，男、女均等（各 32 例），上颌 30 例、下颌 34 例，高发年龄为 15～30 岁之间。

肿瘤生长缓慢，也有由于瘤细胞产生粘液基质增多而生长加快的。大的肿瘤可使颌骨膨胀，骨皮质变薄以致穿破，上颌肿瘤可累及上颌窦和眼眶。受累牙松动移位，但牙根无吸收，疼痛可有可无。X 光照片多呈蜂房状或肥皂泡样透射区，中央有纤细骨质分隔，边界不清，不易和成釉细胞瘤、牙源性角化囊肿、中央性巨细胞肉芽肿等区别。

【生物学特性】

肿瘤虽属良性，但由于粘液样基质易向邻近骨

髓腔和软组织渗透扩展，肿瘤边缘常超出X光片所显示边界0.15cm以上，手术不彻底容易复发但无转移。对大的肿瘤应行颌骨切除而不是刮除。

【病理】

肉眼见颌骨梭形膨大，质硬或仅有蛋壳样骨皮质覆盖，或穿破骨皮质，肿瘤包膜不完整或缺乏，似浸润性生长。切面灰白或黄白色，具有半透明胶冻样的粘滑外观，有的可见小囊。镜下见，肿瘤细胞呈梭形、星形或圆形，稀疏分散于嗜碱性、富含透明质酸、硫酸软骨素的粘液样基质内，瘤细胞核卵圆形，染色深，偶见双核、不典型核，但核分裂罕见（图6-4-24）。基质内有纤细的胶原纤维网，有时可见玻璃样变的胶原纤维束分隔。少数肿瘤可见分散存在、不活跃的牙源性上皮小团或条索，可能系正常的上皮残余，不属肿瘤的组成成分。若肿瘤中出现较多的胶原纤维，可称粘液纤维瘤（myxofibroma），或为纤维粘液瘤（fibromyxoma）。

诊断此瘤必须注意和发生粘液样变的肿瘤区别，如牙源性纤维瘤，粘液样神经纤维瘤，粘液纤维软骨瘤和其他肿瘤的粘液样变。

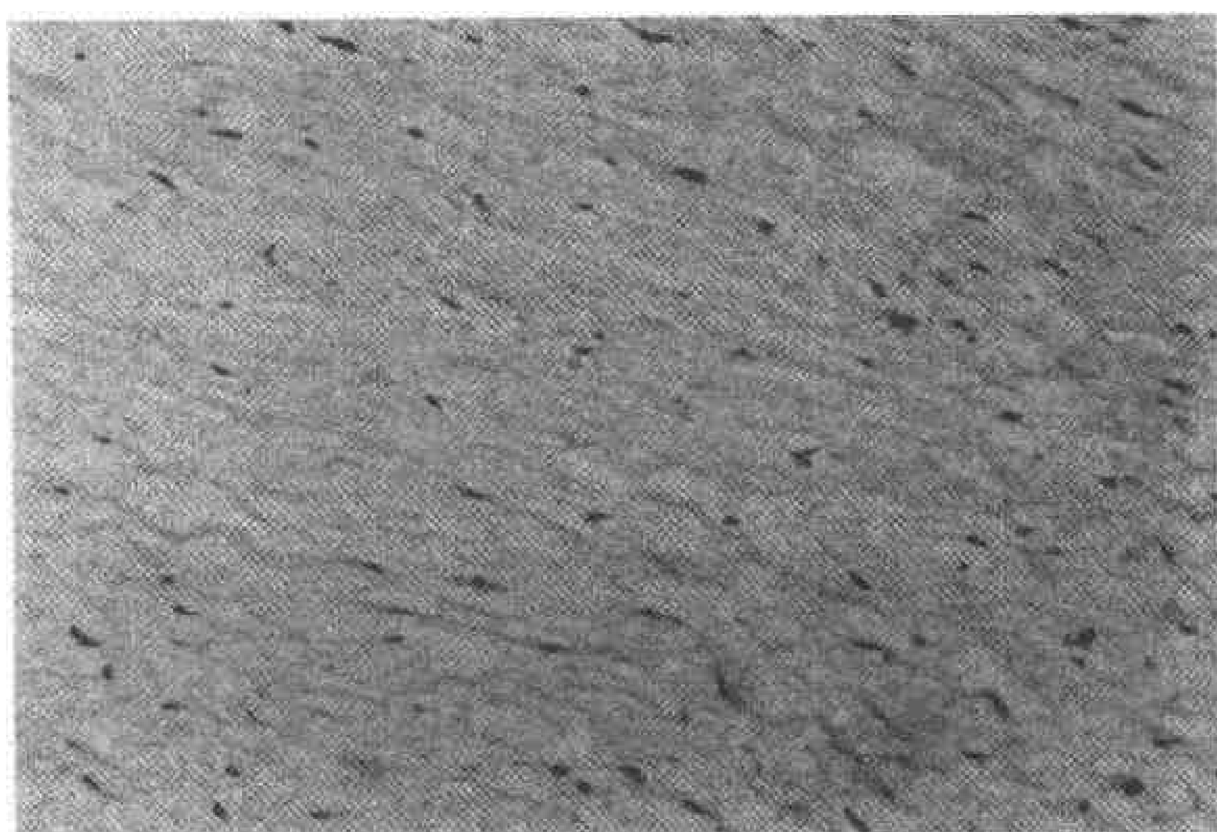


图6-4-24 牙源性粘液瘤

（十二）良性牙骨质母细胞瘤

良性牙骨质母细胞瘤（benign cementoblastoma，BCB），有文献记载是骨母细胞瘤的特殊表现形式，但以其来源于牙根推测由牙骨质构成。最常见于第一恒磨牙，其次为磨牙和双尖牙，下颌多于上颌，男性多于女性，年龄高峰为10～30岁，生长缓慢，可使颌骨膨大，肿瘤常与一活髓牙根融合。X线见肿瘤界限清楚，呈圆形的斑状或致密阻射团块，外周伴薄层透射带，常包绕1～2个牙根，受累牙根吸收，部分或全部消失与肿瘤融为一体（图6-4-25）。在四川大学华西口腔医院的759例牙源性肿瘤中有BCB20例（2.6%），有记录的男性6例、女性12例，上颌11例、下颌7例，平均年龄21.5岁。有部位记录的15例中13例包绕第一恒磨牙牙根，12例有局部疼痛和牙痛，继发感染肿胀流脓8例，拔牙或手术后伤口不愈4例。



图6-4-25 良性牙骨质母细胞瘤包绕磨牙牙根

【病理】

肉眼见，肿瘤和牙根融合，分切后见牙根部分吸收。镜下见，肿瘤由嗜碱性牙骨质样矿化物构成，有细胞或无细胞牙骨质可同时出现，有深嗜碱性的转折线（reversal line）杂乱分布于矿化组织内，中央常无血管，矿化物之间的纤维组织可发生变性坏死。周边的牙骨质样组织形成片状或放射状

小梁，有肥大、多角形的牙骨质母细胞镶边，纤维性间质内血管丰富（图6-4-26）。



图6-4-26　良性牙骨质母细胞瘤
右侧为肿瘤所包绕的牙根，左下为牙骨质基质

【诊断与鉴别诊断】

有学者提到BCB、骨样骨瘤和骨母细胞瘤是三个相互关联的肿瘤。注意后二者常不与牙根发生关系，特别是附着并包绕牙根是最重要的诊断依据。骨母细胞瘤具有潜在的侵袭行为，而BCB是一个有自限性的肿瘤，早期矿化程度低的BCB与骨母细胞瘤组织学表现相似。

二、恶性肿瘤

（一）恶性成釉细胞瘤

复习近期世界文献发现对成釉细胞瘤（AB）的恶性病变，仍有两种观点，一种认为恶性成釉细胞瘤（malignant ameloblastoma，MAB）是指发生局部或远处转移的AB，但原发灶及转移灶组织学上均为良性改变；一种认为成釉细胞癌（ameloblastoma carcinoma，ABC）指AB在组织学上出现恶性形态，可伴或不伴转移发生。约2%～5%的AB可发生恶性改变，截止1998年，世界范围内有43例MAB和80例ABC报道。四川大学华西口腔医院759例牙源性肿瘤中有24例ABC，但未见MAB。国内文献中也未见有MAB的病例报告，但日本文献中MAB报道较多。

在现有病例复习中临床和X线检查，MAB与AB均相似，唯一区别在于MAB发生了转移。最常见的转移部位是肺（75%）、颈淋巴结（15%）和脊柱、颅骨（15%）等。初次诊断AB至发生转移年限1～30年不等（平均9年），大多数患者并没有多次手术复发历史。仅10%左右MAB病人在5年内死亡，约50%的病人可最终死于肿瘤的转移。MAB初次手术后平均生存年限为11年。

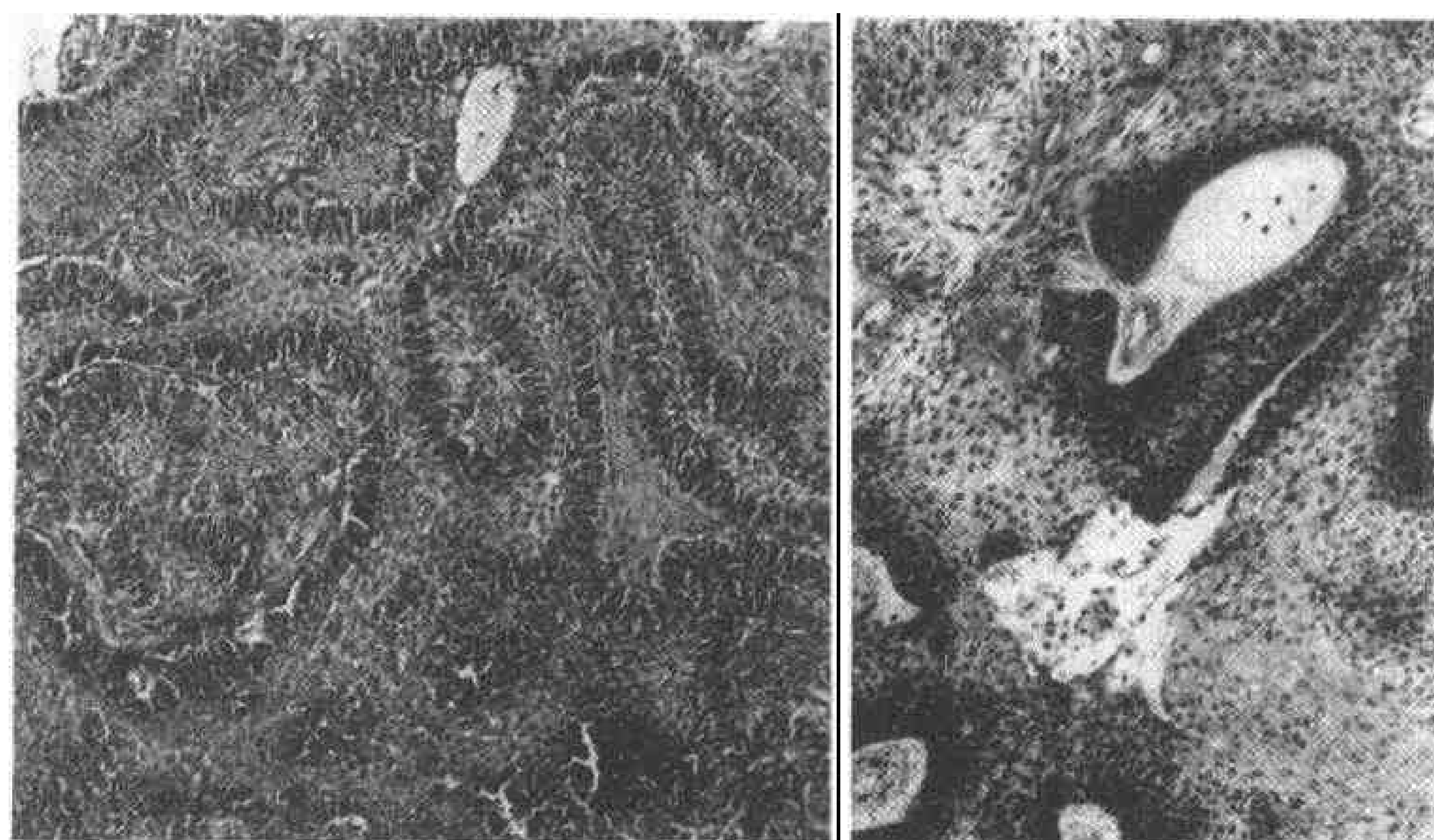
ABC发病年龄大于AB或MAB，男性略多于女性，下颌骨多于上颌骨。Magai等复习文献报告的46例，发病年龄4～75岁（平均40岁），男:女为4:1。55%患者表现为局部破坏及低分化的组织学改变，但未发生转移；45%患者发生了局部或远处转移，其中原发灶及转移灶均有恶性组织象的占30%，原发灶为良性，转移灶为恶性的占10%。转移灶的分布同MAB，常见部位是肺（75%）、骨（25%）、颈淋巴结（18%）、肝（11%）和脑（15%）。

在四川大学华西口腔医院的759例牙源性肿瘤中有24例ABC（2.9%）占同期AB的5.1%，男女之比为7.1:1，年龄分布从17～62岁，平均年龄41岁，上颌5例，下颌19例，上下颌之比为1:3.8，而AB为1:13，说明上颌患病恶性增多。临床表现主要有疼痛、麻木、溃烂或呈菜花状，患区牙松动移位致脱落，约近半数有近期生长加快的历史（说明由良性转变成恶性的可能），少数有张口受限。X线显示为多房状、虫蚀状透射区，边缘不规则，局部骨质破坏明显，常累及下颌支、髁状突及喙突；上颌累及上颌窦、颧骨、个别突向翼腭窝、颅底等，总之病变范围普遍增大。ABC的病理

改变与AB相同。ABC是在AB的基础上出现恶性的组织学改变，但具体恶性特征国内外未见详细阐述，这里主要根据本组的资料作总结（详后）。以上病例均经一至多次外科手术治疗或配合其他综合治疗措施。获得5～30年随访资料的19例，11例健在，有1～4次复发的7例，其中2例经2～4次复发后死亡（其中1例由良性变为恶性，长达25年，经4次复发后死于肿瘤）。但临床常规检查中未发现区域淋巴结和远处转移的证据，死亡病例亦未作尸检。从本组病例的分析研究看来，此瘤和口腔癌比较，发生转移的频率低，只表现在局部有较广泛的浸润破坏性生长且较易复发。从组织分化上看多数属低恶性，采用及时有效的治疗措施是能够治愈的。

【病理】

肉眼见，颌骨显著膨大，肿瘤平均最大径8.7cm，在颌骨内广泛浸润，大多穿破骨皮质，浸入邻近肌肉和粘膜上皮，个别浸入颅底达颅内，切面出血、坏死、液化囊性变常见。镜下见，低倍镜观察基本形态如AB的滤泡型或丛状型。恶性特征主要表现在瘤细胞增生过长，周边基底细胞灶性或较普遍拥挤堆积深染，远超过单层而是5～15层不等，极向紊乱、核浆比值增大，核仁明显，核分裂明显增多，偶见不典型核分裂；有时周边基底细胞呈乳头状突向间质。中央星网状细胞常被排列紧密的多边形，梭形鳞状细胞或卵圆、短梭形的基底样细胞取代，核中度异形、分裂象易见，偶见多核瘤巨细胞；有的肿瘤上皮角化明显，似高分化鳞状细胞癌；有的瘤团中央角化细胞松解游离、强嗜酸性，形成囊性退变或灶性坏死。在部分切片中可见良、恶两种成分，分界清楚，或恶变区域呈灶性分布（图6-4-27）（图6-4-28）。



A　　B

图6-4-27 成釉细胞癌
周边细胞密集增生（A）和灶性增生（B）

Muller等曾测定了ABC的DNA倍体，发现82%的AB为双倍体，而80%ABC为异倍体。也有报道角蛋白CK19在AB为阳性，在ABC为阴性；PCNA标记阳性率在ABC高于AB。华西口腔医院研究发现增生活性、凋亡、*bcl*-2和*p*53表达均高于AB，对鉴别有一定参考价值。

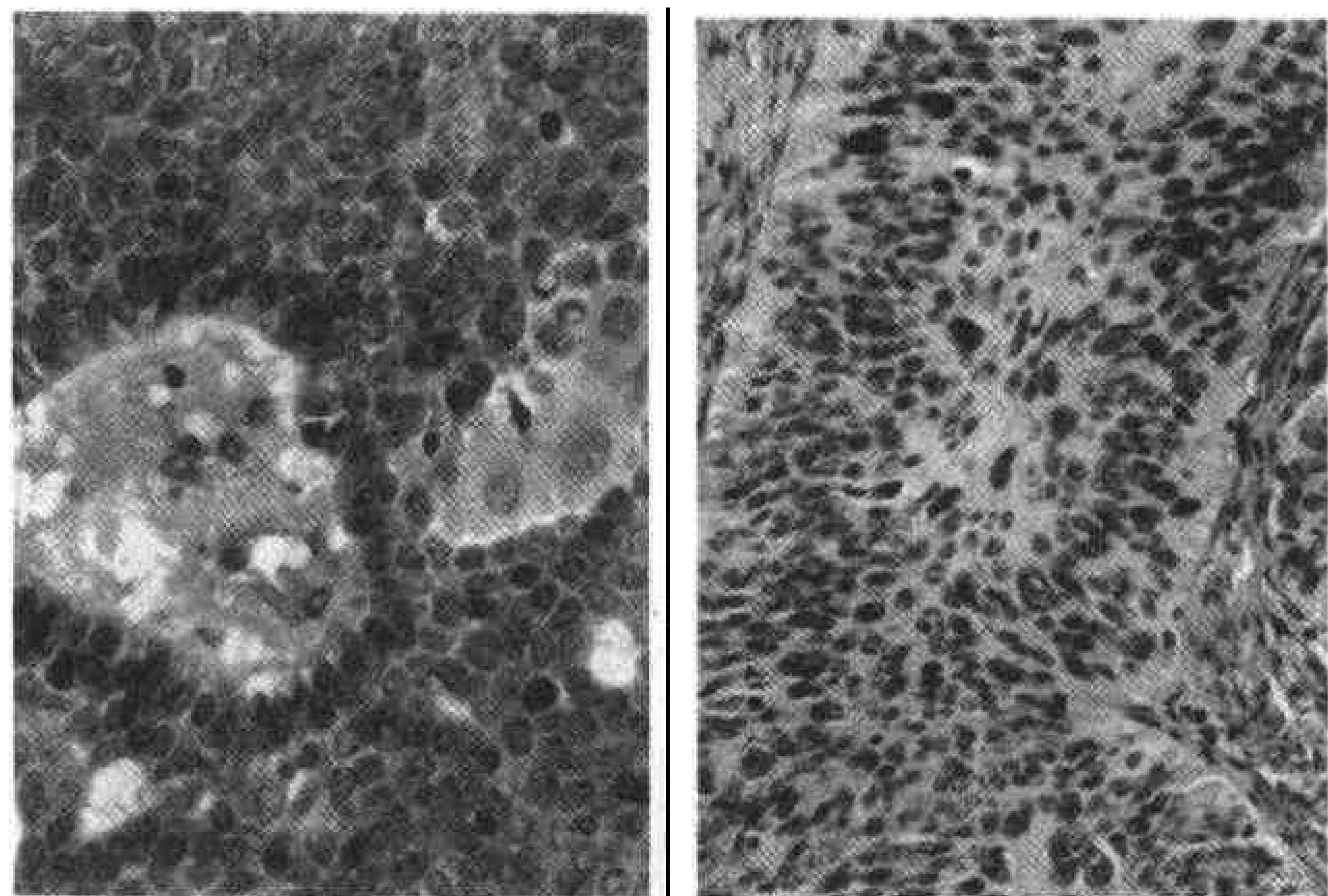
【诊断与鉴别诊断】

ABC注意与下列疾病鉴别①原发性颌骨内癌，主要为鳞状细胞癌形态，缺乏典型的AB区域；②牙源性鳞状细胞瘤和AB的棘皮瘤型，二者皆无恶性证据，前者亦不具有AB极性颠倒的周边细胞；③牙源性钙化上皮瘤，上皮内有类淀粉样物和钙化团块；④原发或转移到颌骨的涎腺癌如粘液表皮样癌和腺样囊性癌，均有其典型的形态特征(见343、345页)。

（二）恶性牙源性钙化囊肿

恶性牙源性钙化囊肿（malignant calcifying

odontogenic cyst，MCOC）又称牙源性影细胞癌(odontogenic ghost cell carcinoma)，十分少见，文献记载不多。华西医科大学口腔医院曾报告4例，结合英文文献报告所收集的12例共计16例，患者男女性别均等，年龄分布从13～72岁，平均年龄37岁，上颌11例，下颌5例，11例没有明显的良性COC记录，属原发恶性。临床表现有疼痛，牙痛、唇麻木、溃烂、出血和近期生长加快等。X线多为颌骨有破坏的囊性或实质性影像，可含有斑点状钙化，边界不清，有牙根吸收现象。



A　　B

图6-4-28　成釉细胞癌
核分裂（A）核异型性（B）



图6-4-29　牙源性影细胞癌
左上角为高倍放大的核分裂

【病理】

MCOC的瘤体一般较大，直径在3～10cm之间，可穿破骨皮质形成软组织肿块。镜下见瘤细胞除具一般恶性特征，如核异形、深染、分裂象增多、浸润性生长及坏死灶外，恶性成分主要由弥散性和小巢状分布的小梭形或小圆形基底样细胞，或分化差的较大的泡状核细胞构成，影细胞、钙化灶、成釉器样上皮结构混杂其间，病变为囊性或实性（图6-4-29），有的在同一肿瘤内可见到良、恶两种成分以及两者的移行过渡。

有随访资料的共15例，因一至多次复发死于肿瘤的5例，其中1例发生肺转移，分析4例随访6～8年未复发病例，皆与扩大切除肿瘤配合放、化疗的综合治疗措施有关。

（三）原发性颌骨内癌

颌骨中央性癌包括原发性颌骨内癌（primary intra-osseous carcinoma，PIOC）、牙源性囊肿恶变、成釉细胞癌、颌骨中央性粘液表皮样癌等。PIOC是和口腔粘膜没有联系的颌骨内鳞状细胞癌，推测由于牙源性上皮剩余或面突融合时卷入的上皮发生来。按照WHO的定义，该瘤必须是颌骨内原发的，与其他牙源性囊肿和肿瘤无关的肿瘤。符合该条件的病变非常少见，世界文献报告不足25例，高发年龄40～70岁，男女之比约为3:1，大多数发生在下颌骨后份，早期口腔无溃烂而易累及牙槽神经出现牙痛、下唇麻木等，后期才累及口腔粘膜。X线显示不规则的溶骨性破坏，有时周界可以很清楚。PIOC为高度恶性肿瘤，5年生存率约为30%～40%。

【病理】

组织形态和一般鳞状细胞癌很相似，但和口腔粘膜无联系，低倍镜观瘤细胞略呈岛、索状，常有小片角化不全细胞，有些上皮岛中心发生变性，坏死，总之有或多或少类似牙源性上皮的迹象，但无典型的成釉细胞瘤等改变（图6-4-30）。常常分化为角化型和非角化型两种基本类型。

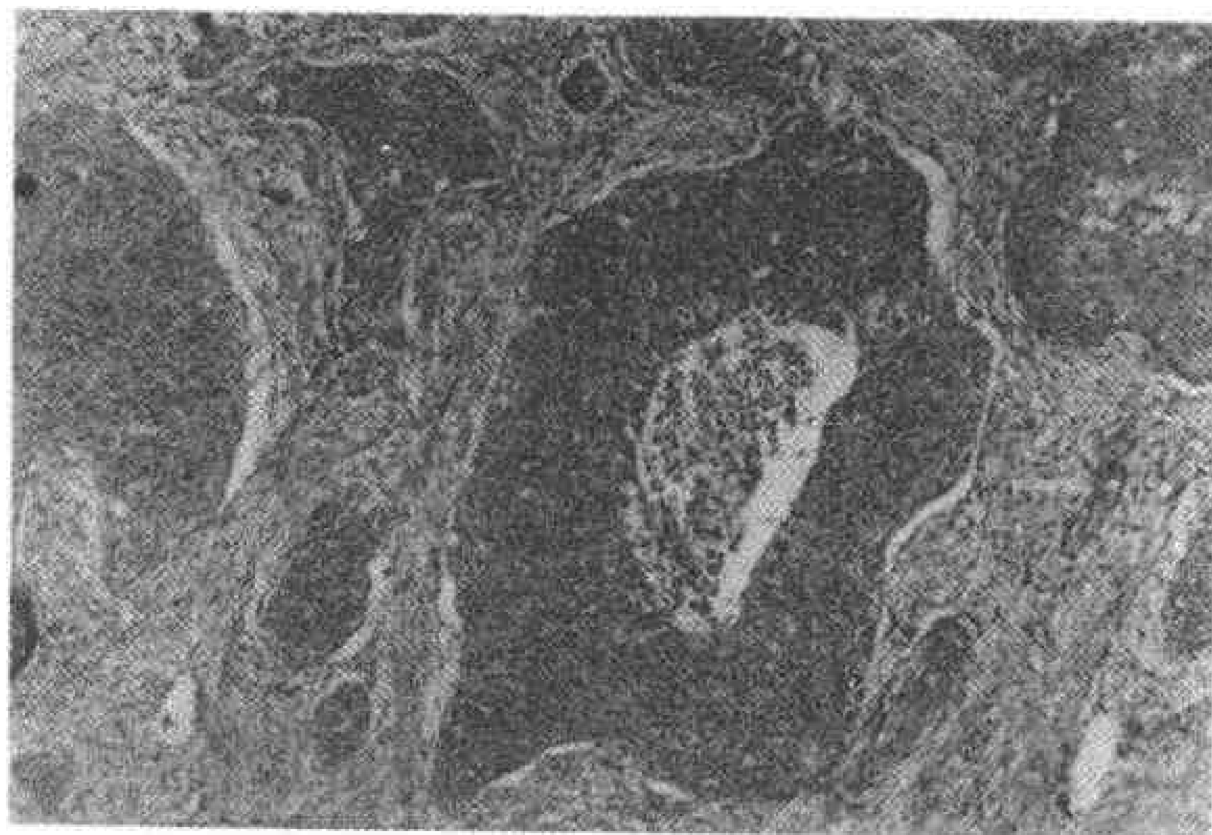


图6-4-30 原发性颌骨内癌（非角化型）

【鉴别诊断】

诊断PIOC必须排除来源于口腔粘膜，或其他牙源性肿瘤、囊肿，或远处转移来的癌。①口腔粘膜鳞癌浸润颌骨，临床表现先发生粘膜溃烂，继发深层的骨质浸润，颌骨内癌则相反；②牙源性钙化上皮瘤，瘤细胞虽有某些异形性，但细胞间含有淀粉样物质和（或）同心层钙化灶；③成釉细胞癌，除恶性成分外有时可同时见到典型的良性形态；④其他如颌骨中央性粘液表皮样癌、转移癌等皆应考虑到。

（四）牙源性囊肿癌变

牙源性囊肿癌变（carcinoma arising from odontogenic cyst，CAOC）约占牙源性囊肿的0.31%～2%，截止1998年，全世界仅有约55例文献报告。El-Mofty等认为60%的CAOC起源于根尖囊肿或残余囊肿，约25%为含牙囊肿恶变而来，其他囊肿恶变罕见。CAOC患者以50岁以上多见，下颌骨多见于上颌骨，临床表现及X线改变均不典型。

【病理】

囊肿的一端或部分发生实质性改变。镜下见实性区域为鳞状细胞癌，多数为角化型。肿瘤周边常常可见有从正常囊肿上皮到异常增生、原位癌及浸润癌的移行。诊断CAOC前必须排除口腔粘膜或上颌窦癌浸润到囊肿，原发性颌骨中央性癌囊性变或颌骨转移癌等。

牙源性囊肿上皮可发生各种异常增生表现，如水滴状增生、核深染、极向紊乱、核分裂增加等，与口腔粘膜上皮异常增生改变相似。这些改变可能

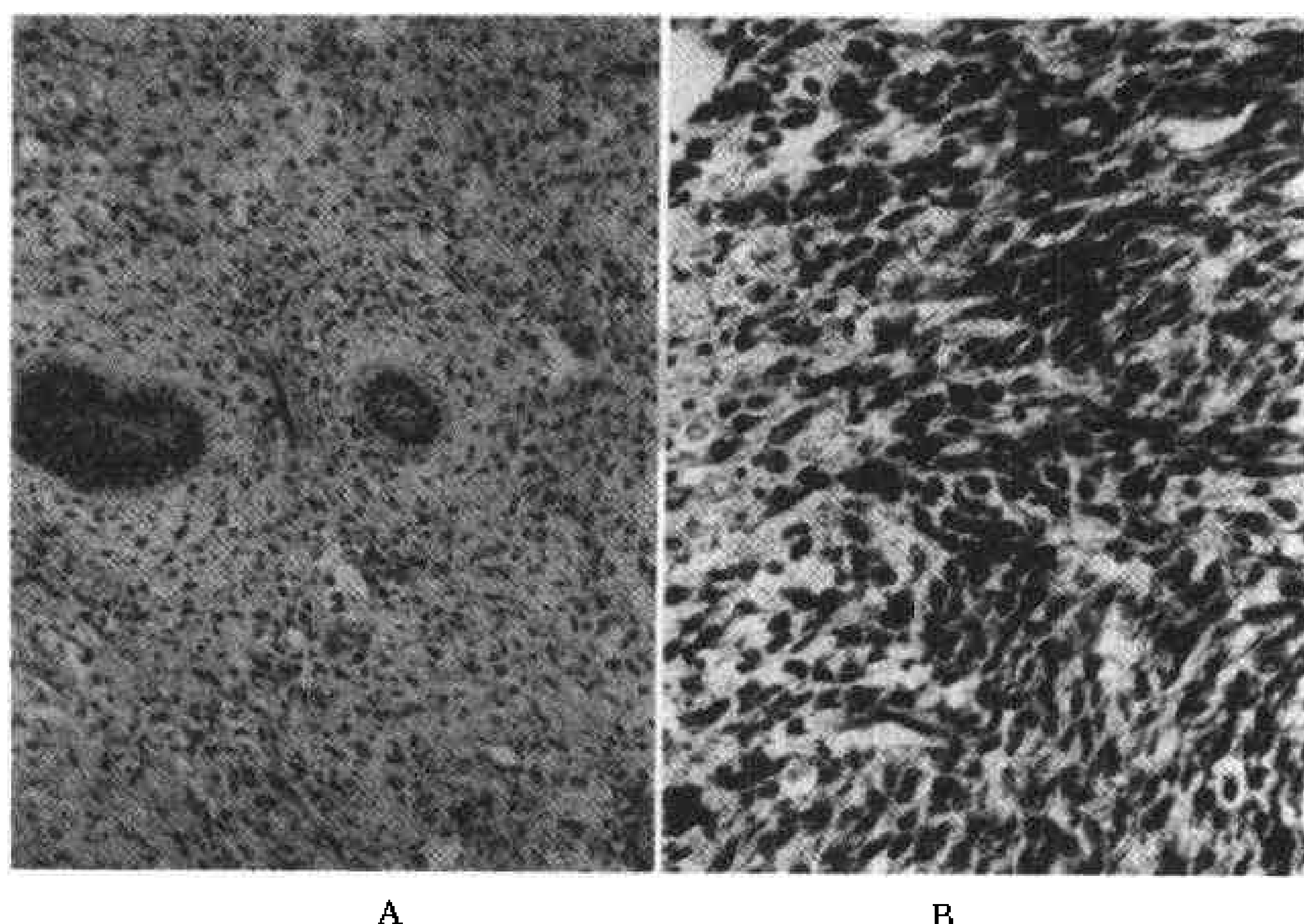
与囊肿恶变有关。

【生物学特性】

CAOCS 年生存率约 50%。Gardner 报告 20% 患者术后 10～24 个月内死亡。Eversole 等报告 2 年生存率为 53%。Schwimmer 等报告 2 年生存率为 63%。

（五）成釉细胞纤维肉瘤

成釉细胞纤维肉瘤（ameloblastic fibrosarcoma，AFS）是 AF 的间叶成分变成恶性，极其少见，在四川大学华西口腔医院 759 例中只有 2 例。该院 1999 年复习文献共有 51 例 AFS 报告，平均年龄 29 岁，没有性别趋向，常见于下颌（72%），几乎都有疼痛，生长快，颌骨破坏，边界不清，可有明显的颌骨膨大，骨皮质变薄。已报告的病例多由良性成釉细胞纤维瘤恶变而来，间叶成分具有肉瘤的特征，表现为细胞密度增加，染色加深，核异形性及核分裂象明显增多，也可见异常核分裂，但青鱼骨样改变不常见（图 6-4-31 右）。此外，AFS 伴骨肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤和横纹肌肉瘤等分化也有报道。AFS 上皮成分的形态结构仍为良性，部分病例复发后上皮成分可消失（图 6-4-31 左）。



A　　B

图 6-4-31　成釉细胞纤维肉瘤、上皮成分良性（A）
高倍观察肉瘤成分的异形性（B）

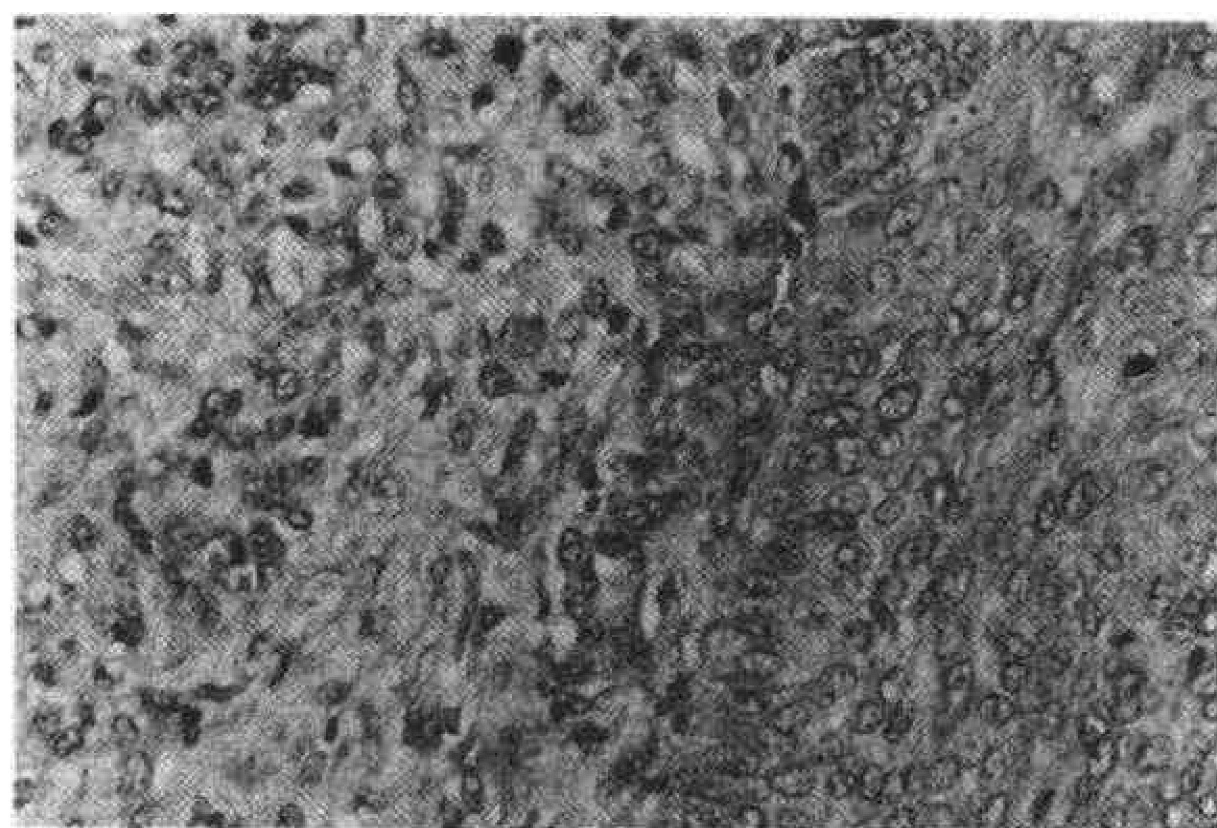


图 6-4-32　牙源性癌肉瘤
肉瘤（左）牙源癌（右）

从已有的观察发现此瘤只有局部复发、转移非常少，多属低恶性。从华西口腔医院所作的文献复

习中，23%死于AFS，36%有1次或多次复发，仅5%发生了转移。Muller（1995）曾测定5例AFS间质恶性细胞DNA，4例为双倍体，1例为异倍体，3例AF均为双倍体。该院也曾对3例AFS和6例AF采用增殖细胞核抗原（PCNA）作免疫组化染色，结果发现AFS恶性间叶细胞标记指数（40.8%）显著高于AF（3.2%），统计学上有显著性，可作为有鉴别价值的参考指标。

（六）牙源性癌肉瘤

牙源性癌肉瘤（odontogenic carcinosarcoma）非常罕见。WHO第二版（1992）牙源性肿瘤组织学类型中将此瘤作为一个新的病理类型提出，认为它类似于成釉细胞纤维瘤，上皮和外胚间叶成分皆显示出恶性特征。华西医科大学口腔医院近期发现一例，患者女性，44岁，右下颌骨包块10年，近期患部有脱牙及下唇麻木。肿瘤突破骨皮质侵入周围软组织。镜下见成釉细胞瘤样上皮成分恶变如成釉细胞癌，纤维间质细胞密集，核异形似肉瘤。二者中核分裂象多见，每高倍视野最多达7个（图6-4-32）。

第五节 发育性牙源性囊肿

（一）牙源性角化囊肿

牙源性角化囊肿（odontogenic keratocyst）又称始基囊肿（primordial cyst），是发生于颌骨内的囊肿。占颌骨囊肿的3%～12%，有较高的复发率。

【临床表现】

年龄分布较广，以10～29岁之间为多，男性较女性多见，下颌较上颌多见，累及下颌第三磨牙区和下颌升支者最多，上颌以第一磨牙后多见。多为单发性，约10%为多发性囊肿。临床上早期无明显症状，囊肿长至一定程度，可引起颌骨膨大、疼痛、肿胀、溢脓或溢液，偶有下唇或牙感觉异常。X线片见单囊或多囊型放射透光影，有的可见扇形边缘，可含牙。部分多发性牙源性角化囊肿属痣样基底细胞癌综合征（nevoid basal cell carcinoma syndrome）此综合征患者较年轻，常有家族史，属常染色体显性遗传。主要表现有：①多发性牙源性角化囊肿；②多发性皮肤痣样基底细胞癌；③骨骼异常，如肋骨分叉、短掌骨症等；④特征性面容：额部及颞顶部隆起，眼距过宽；⑤钙磷代谢异常，表现脑膜钙化等。

【病理】

肉眼观囊壁薄，外形不规则，囊腔内含有黄白色角化物或干酪样物，有时为淡黄或血性液体。镜下见囊壁衬里为薄层鳞状上皮；表面为不全角化或完全角化，呈小波浪状；基底细胞排列整齐呈栅栏状，无上皮钉突；纤维囊壁较薄，一般无炎症，囊壁内可有微小子囊或牙源性上皮岛（图6-4-33）。如果并发炎症，其纤维囊壁变厚，出现上皮钉突，角化消失。

【生物学特性】

牙源性角化囊肿术后易复发，原因在于：①囊壁薄而碎；②囊肿常呈指状突起沿阻力小的骨小梁间隙生长，很难彻底刮除；③囊壁内可有子囊及上皮岛，术后残留者可在日后形成新的囊肿；④由颌骨内牙板剩余上皮增生再形成囊肿；⑤由口腔粘膜基底层和副基底层细胞增殖形成。

（二）含牙囊肿

含牙囊肿（dentigerous cyst）又称滤泡囊肿（follicular cyst），指包含一个未萌出牙的牙冠，囊壁附着于该牙牙颈部的囊肿，由缩余釉上皮与发育成熟的牙釉质之间液体聚积而成；或是在釉质未完全成熟时，成釉器内星网层退变，液体聚积而成。

【临床表现】

发病年龄广，以10～39岁为多。男性比女性多见。发生部位最多见于下颌第三磨牙区，其他依次为上颌单尖牙、上颌第三磨牙和下颌前磨牙区。X线片见一境界清楚的透光区，内含一枚牙冠（图6-4-34）。

【病理】

肉眼观囊壁较厚，附着于所包含牙的颈部。镜下见囊壁衬里为2～5层扁平或矮立方状上皮构成，无角化，无钉突，类似缩余釉上皮，其中可夹有粘液细胞或纤毛柱状上皮细胞（上颌）；纤维囊壁内可有牙源性上皮岛。继发感染时上皮增生，钉突明显。细胞学涂片可见囊液内含有脱落上皮细胞及胆固醇晶体，继发感染则炎细胞增多。

含牙囊肿术后复发者少。极少数情况下，纤维囊壁中的上皮岛及衬里上皮可增生，转化为成釉细胞瘤或恶变为颌骨内鳞状细胞癌。



图 6-4-33　牙源性角化囊肿
左下为衬里上皮放大的表层上皮不全角化、小波纹状

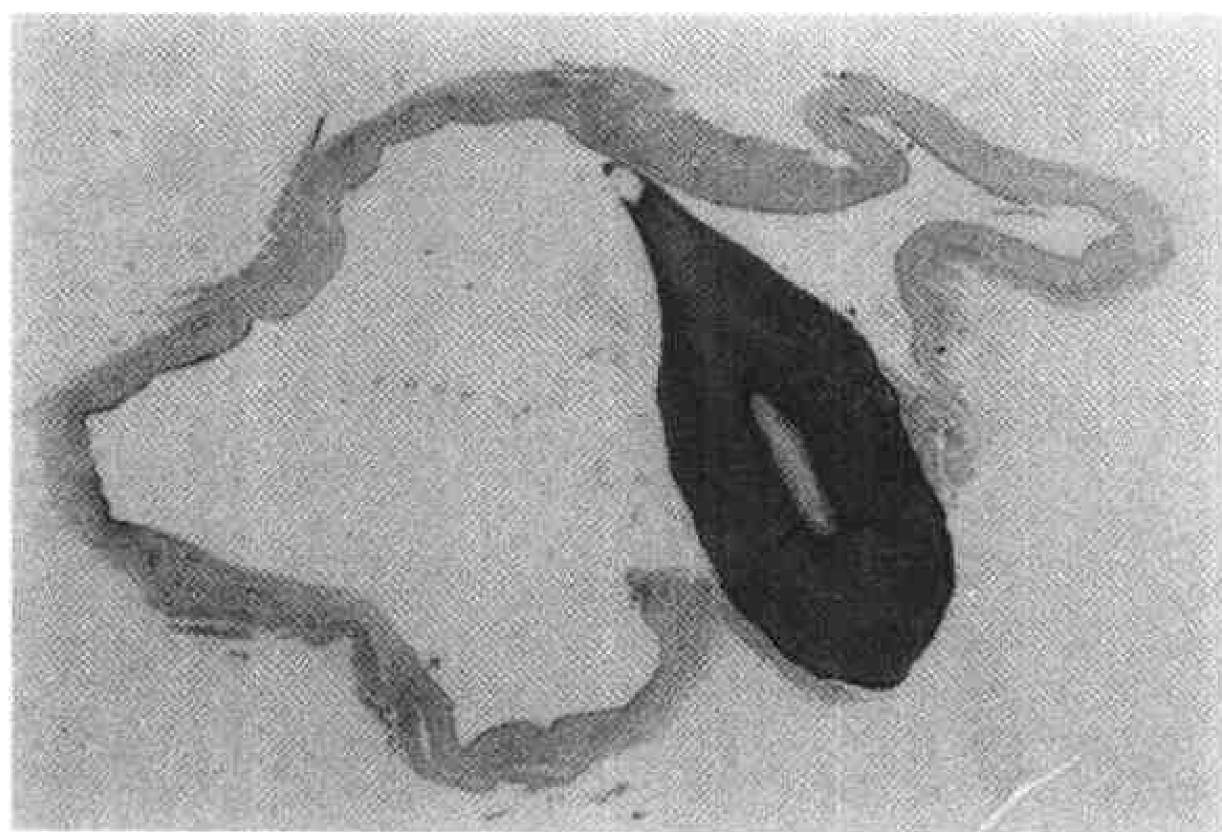


图 6-4-34　含牙囊肿（脱钙后冠部牙釉质消失）

（三）婴儿龈囊肿

婴儿龈囊肿（gingival cyst of infants）发生于新生儿或出生后1～2个月的婴儿，位于牙槽嵴粘膜，表现为灰白或淡黄色米粒大结节，数个或十余个不等，又称 Bonn 结节。镜下见囊肿衬里上皮为薄层不全角化鳞状上皮，基底细胞扁平。此囊肿来源于牙板上皮剩余。

（四）萌出囊肿

萌出囊肿（eruption cyst）指一个正在萌出的乳牙或恒牙的牙冠部，缩余釉上皮与釉质之间液体潴留而形成的位于牙龈软组织中的囊肿，即为软组织中的含牙囊肿。可发生于单侧或双侧，单发或多发。临床表现为正在萌出的牙齿上方形成淡蓝或粉红色的肿物，扪之质软有波动感，囊液清亮或为血性。镜下见囊肿衬里为薄层无角化鳞状上皮。

（五）成人龈囊肿

成人龈囊肿（gingival cyst of the adult）是发生于成人牙龈软组织内的囊肿，可位于游离龈或附着龈。多数来自牙板上皮剩余，少数可能来自外伤性上皮植入。镜下见衬里上皮为薄层角化鳞状上皮或立方状上皮，可有灶性上皮增生形成由梭形透明细胞构成的上皮斑。囊腔内可充满角化物质。手术摘除后无复发。

（六）牙周侧囊肿

牙周侧囊肿又称发育性根侧囊肿（development lateral periodontal cyst）是一种非角化、非炎症性的发育性囊肿，位于牙根侧方或附近，可能来源于牙板上皮剩余、缩余釉上皮或Malassez上皮剩余。好发于下颌前磨牙、尖牙区，其次为上颌前部。男性较女性多见。多无临床症状，常规X线检查时发现牙根侧方有边界清楚的圆形或卵圆形放射透光区。镜下见囊肿衬里与成人龈囊肿相似，为薄层角化鳞状上皮或立方状上皮，并可形成上皮斑。手术摘除后无复发。

（周志瑜　卢　勇　王　炼）

第五章　颌面颈部常见其他疾病

第一节　皮肤感染性疾病

一、结　核　病

结核病（tuberculosis）是由结核杆菌引起的一种慢性传染性疾病。对人致病的主要为人型和牛型结核杆菌。分述如下：

（一）皮肤粘膜结核

皮肤粘膜结核好发于面部（鼻、颊）皮肤，口腔粘膜的舌、颊等处，初损为小结节，结节渐增大增多并融合，结节破溃形成边缘不整的溃疡，自觉症状较轻。

【病理】

结核杆菌引起的病理改变主要为渗出、增生和坏死三种变化。由于机体的反应性（免疫和变态反应）、菌量及毒力和组织特性不同有不同的改变，而三者也随这些因素的改变而改变或相互转化。

皮肤、真皮或皮下，粘膜固有层或粘膜下层见有梭形或多角形类上皮细胞和朗汉斯（Langhans）巨细胞组或的结核结节，境界不清，结节中央可见干酪样坏死，外为上皮样细胞，结节边缘淋巴细胞浸润。皮肤或粘膜常溃破，溃疡边缘常伴假上皮瘤样增生。

（二）淋巴结核

最常受累的是颈部、颌下淋巴结，常成群受累。受累淋巴结逐渐长大，最初各个淋巴结尚能分离，当炎症累及淋巴结周围组织时则淋巴结彼此粘连形成较大包块，病损穿破皮肤，在颈部形成经久不愈的窦道，俗称瘰疬。

【病理】 结核性淋巴结炎的病理改变有以下三种情况：

干酪性结核：淋巴组织几乎全部干酪性坏死，仅有被膜下少量残存淋巴组织，坏死物边缘可见上皮样细胞和朗汉斯巨细胞。

增殖性结核：由大量增殖的类上皮细胞结节构成，结节中央可见少量干酪性坏死和朗汉斯巨细胞，结节周围可出现纤维化。

混合性结核：干酪样坏死周边出现上皮样细胞为主的肉芽组织或形成结核结节。

二、放　线　菌　病

放线菌病（actinomycosis）系由人型或牛型放线菌引起的一种慢性化脓性肉芽肿性疾病。放线菌为一种厌氧或微虚氧的革兰染色阳性的非抗酸性菌。人型放线菌是栖息于口腔内的正常菌群之一。当机体抵抗力降低或局部损伤时即可致病。临床上分的面颈型、胸型和腹型。面颈型最常见。

受累部位以下颌部多见。皮损开始为暗红色结节，以后化脓溃破形成窦道。常流出粘稠脓液，其中含有粟粒样大小的颗粒，称为硫磺颗粒（sulfur grannules)。

【病理】

病变累及皮肤真皮及皮下组织，主要为慢性化脓性肉芽肿性炎症。急性者中心为脓肿和放线菌团，周围见中性粒细胞、巨噬细胞、异物巨细胞和其他炎细胞组成的肉芽组织。慢性损害中，淋巴细胞和浆细胞比较多，巨噬细胞吞噬脂质后形成泡沫状，最外层为纤维结缔组织包绕。整个病变区均可见红细胞外溢。

放线菌团约 100～300μm 大小，大者可达 1～2mm。HE 染色为中央均匀嗜碱性，外围有一层放射状排列的棒状菌鞘，棒状末端膨大似鼓锤。

三、病毒性疾病

（一）寻常疣

寻常疣（verruca vulgaris）又称刺瘊。为 HPV-2 人类乳头瘤病毒引起。

好发于面颈部及手足皮肤，单发或多发。皮损初始为粟粒至绿豆大褐色疣状丘疹，丘疹逐渐长大，表面粗糙不平，顶端呈刺状，质硬，其周围皮肤正常。病程长，无自觉症状。

【病理】

光镜：表皮过度角化，棘层肥厚，伸长的

上皮钉，在疣的周围向中心内收，表皮浅层出现灶性空泡化细胞和颗粒层及棘层上部灶性透明角质颗粒浓集。真皮内可见散在淋巴样细胞浸润。

本病属于良性病变，偶有发展成鳞癌者（图6-5-1）。



图 6-5-1 寻常疣
增生的上皮钉由外周向中央内收，上皮浅层见灶性空泡化细胞和透明角质颗粒浓集

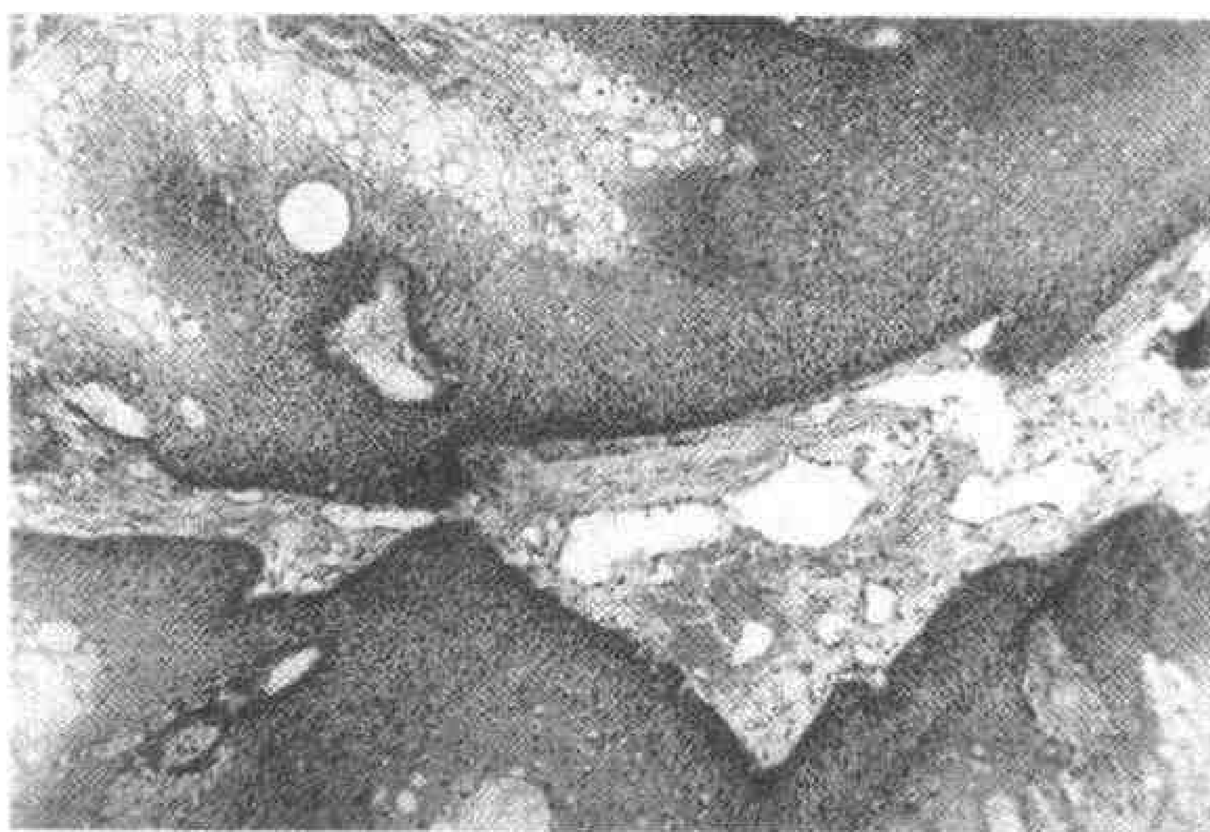


图 6-5-2 尖锐湿疣
表皮浅层灶性空泡化细胞

（二）尖锐湿疣

尖锐湿疣（condyloma acuminatium）又称性病疣。是由人乳头瘤病毒（HPV）感染引起。

好发于皮肤皱折处，如：男女外生殖器、肛周、尿道、口腔粘膜等处。四川大学华西口腔医院曾诊治五例腭部尖锐湿疣，均为1到2岁幼儿，均有经父母感染，其中一例切除一年后复发。病损初期为淡红色细小丘疹，逐渐增大，呈乳头状或菜花状，可有蒂易糜烂，易出血，瘙痒。女性外阴部尖锐湿疣，常累及阴道宫颈，男性外阴部尖锐湿疣可累及尿道、肛周，有时累及直肠。

【病理】

上皮增厚，角化不全，上皮钉突伸长，呈乳头瘤样或假上皮瘤样增生。表皮浅层有灶性空泡化细胞和透明角质颗粒浓集，真皮内散在慢性炎症细胞

浸润。

用DNA探针原位杂交技术检测尖锐湿疣，与HPV6型和HPV11型有关，伴有异常增生和非典型性增生的病变常与HPV16、18型有关。

本病有发展为疣状癌或鳞癌的报道（图6-5-2）。

（三）传染性软疣

传染性软疣（molluscum contagiosum）由痘病毒，直接接触传染。也可自体传染。好发于儿童及青少年的面部、眼睑、手背、脚背等皮肤。单发或多发。皮损2～4mm大小，灰白或灰红色半球形丘疹，中央有一脐凹，可挤出少许凝乳状物，单发或多发。

【病理】

表皮棘层肥厚，棘层细胞胞浆内可见嗜酸性包涵体，称软疣小体，将胞核挤向一侧，呈现弯月状边。软疣小体从深层到浅层，由嗜酸性逐渐变成嗜碱性，体积则由大变小。传染性软疣破裂排出软疣小体及角化物，呈现中央火山口样外观。

电镜下，软疣包涵体含有大量呈砖形的，有一电子致密的核状体的传染性软疣病毒。（图6-5-3见彩色插图）。

第二节 皮肤肿瘤和瘤样病变

（一）角化棘皮瘤

角化棘皮瘤（keratoacanthoma）又称自愈性原发性鳞癌或皮脂性软疣，单发或多发，甚至全身发疹样皮损。单发者较常见，多发者常有家族遗传倾向。

好发于面部、口唇和手足背皮肤。初起为一小丘疹，迅速增大，呈硬节，3～8周内可达2cm甚至更大，硬结顶部表面结痂，痒或无自觉症状，病损生长有自限性。一般半年内，病变逐渐消退，留下浅凹性瘢痕。四川大学华西口腔医院统计1984～1998年间诊治的角化棘皮瘤85例，男∶女＝57∶28，发病年龄20～92岁，平均55.5岁。发生在唇部者26例，其次是眼眶周围、鼻、鼻旁、颞部、耳廓等部位。

【病理】

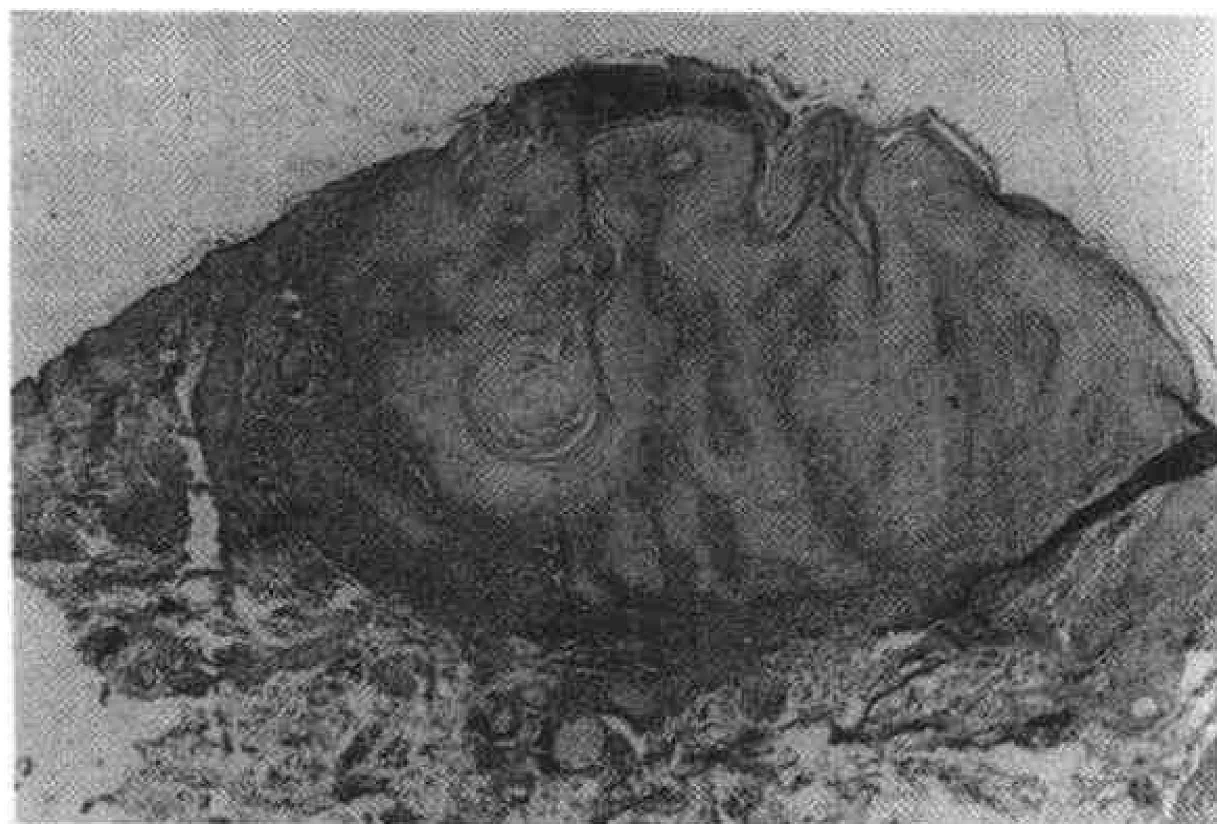


图6-5-4 角化棘皮瘤
鳞状上皮向内向外增生，中央凹陷，内充以角化物

鳞状上皮向内向外增生，形成半圆形结节突出于皮面，并以心形肿块嵌入真皮，中央凹陷，内充满角化物，呈现火山口状，其边缘有唇样（衣领状）表皮突起，彼此相向覆盖火山口的一部分，底部上皮钉突不规则向下浸润，增生活跃，核异形，核分裂象易见。增生上皮中可见单个或几个细胞角化，极易误诊为鳞癌。

【鉴别诊断】

主要与鳞癌鉴别，角化棘皮瘤病史为一个迅速增大的包块，中央有凹陷，组织形态像火山口样，内充满角化物质，与正常皮肤交界处呈唇样外观，这些是角化棘皮瘤的特征性改变，但需要正确活检取材切片才能见到，若取材不当，则难以正确诊断。此外，角化棘皮瘤有自愈特征（图6-5-4）。

(二) 脂溢性角化症

脂溢性角化症(seborrheratosis)又称老年疣或基底细胞乳头瘤。好发于老年男性面部，躯干四肢，单发或多发。皮损为浅棕色或褐色扁平隆起，直径数毫米，偶尔达数厘米，表面光滑或呈疣状，可有鳞屑或痂壳，微痒。

【病理】

基底样上皮呈乳头状增生，增生之上皮基底与周围正常皮肤位于一条直线上。根据增生细胞形态和排列结构不同有以下分型：

增生之上皮出现明显角化者为角化型；棘层增生明显者为棘层肥厚型；增生的细胞条索呈网状交织似腺样，称腺样型；增生上皮内出现胞核小而浓染的细胞巢者称菌落型；炎症严重上皮钉突明显向下长，细胞排列紊乱并出现鳞状上皮漩涡者为刺激型。后者应与鳞癌区别(图 6-5-5)。

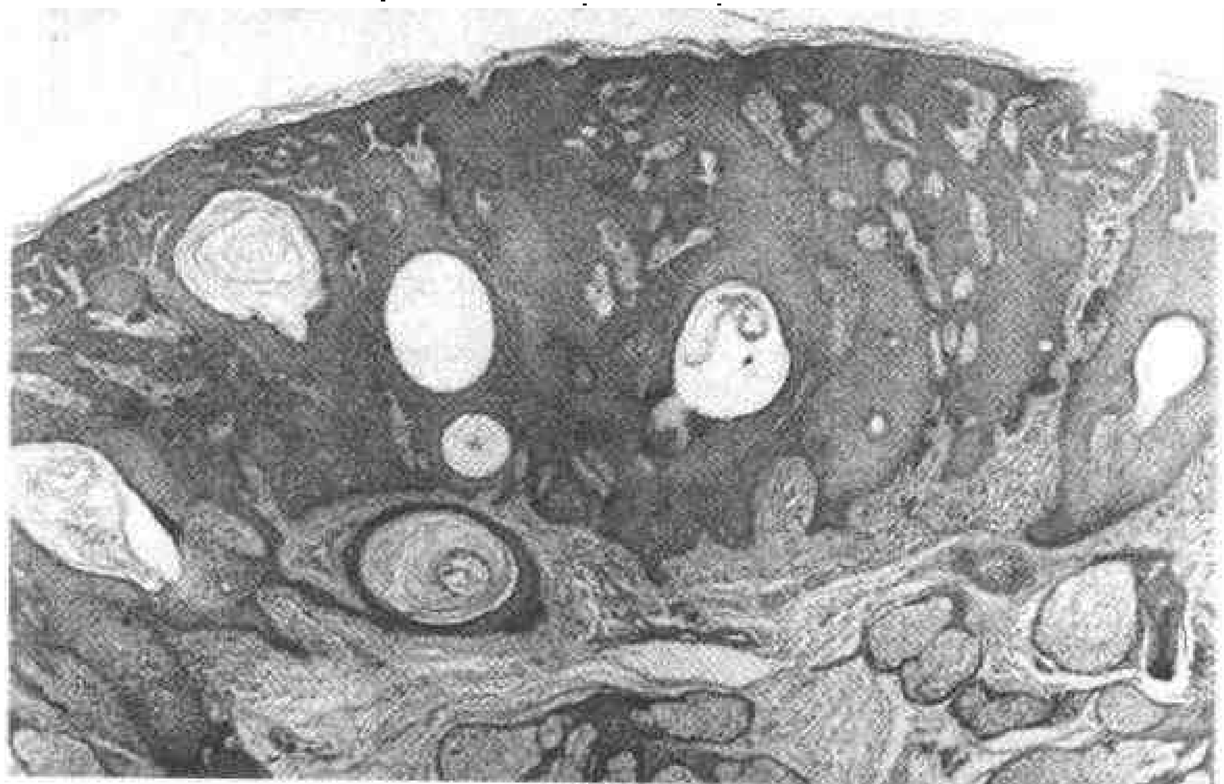


图 6-5-5 脂溢性角化症

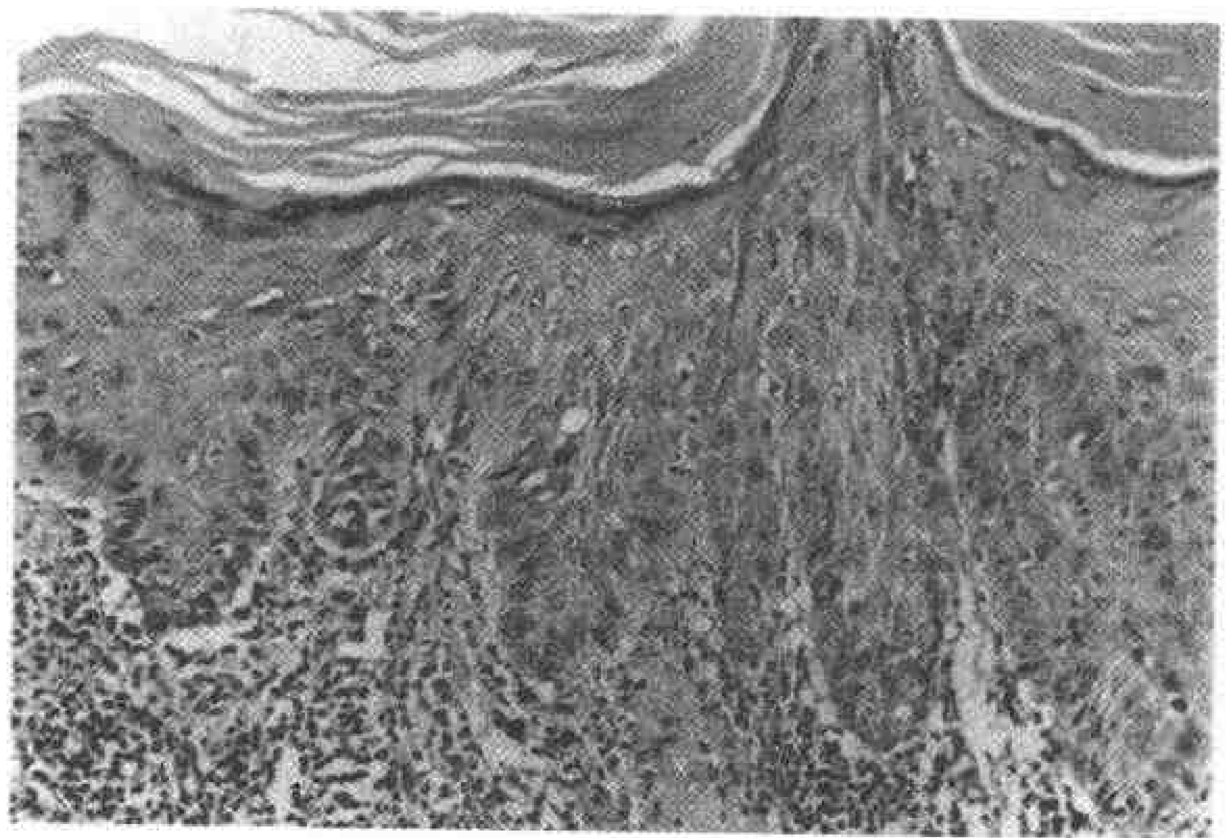


图 6-5-6 日光性角化病
上皮增生，极向紊乱，出现异形细胞，角化层增厚

(三) 皮角

皮角(cutaneous horn)常在疣、脂溢性角化症等病基础上发展而来。皮损为局限性角化隆起，暗灰色，硬如兽角。可单发偶见多发，无自觉症状。

【病理】

皮角由致密角化物组成，常伴角化不全，表皮呈山峰状隆起，基底部之组织象与原发病变相同。皮角可恶变为癌。

(四) 日光性角化病

日光型角化病（solar keratosis）或称老年型角化病。好发于男性老年人的面部，手背等暴露部位。病变呈黄豆大小褐色斑块，表面粗糙不平，可有鳞屑，发生在唇者又称日光型唇炎（solar cheilitis)。红唇表现糜烂、溃疡、结痂、出血。据报道约20%发生癌变。

【病理】

组织学上分为：以棘层增生为主者称肥厚型；以表皮萎缩明显者称为萎缩型；与表皮原位癌相似者为原位癌样型；增生的棘细胞内出现裂隙，其中有少许棘突松解细胞者为棘皮松解型；增生的表皮内色素明显增多者为色素型。以上五型有两个共同的特点：上皮棘细胞层或基底细胞层极向紊乱，出现异形细胞，核分裂增多；其次是真皮浅层出现嗜碱性变和不同程度的炎细胞浸润（图6-5-6)。

（五）皮脂腺痣

皮脂腺痣（nevus sebaceous）又称器官样痣(organoid nevus)。出生时即有或出生后不久发生。偶见成年期发病。好发于头面部皮肤，单发或多发。病损随年龄增长出现不同表现，早期为略高出皮肤的淡黄色斑块，到发育期病损明显隆起黄色，成年期后病变呈疣状或乳头瘤样。

【病理】

早期病变皮脂腺小而少，可见幼稚的皮脂腺和毛囊，似原始上皮胚基或毛囊胚基，表皮略增生，到发育期，则为大量成熟的皮脂腺小叶增生，无皮脂腺导管，而直接与毛囊漏斗相连，真皮深部可见汗腺增生（图6-5-7)。

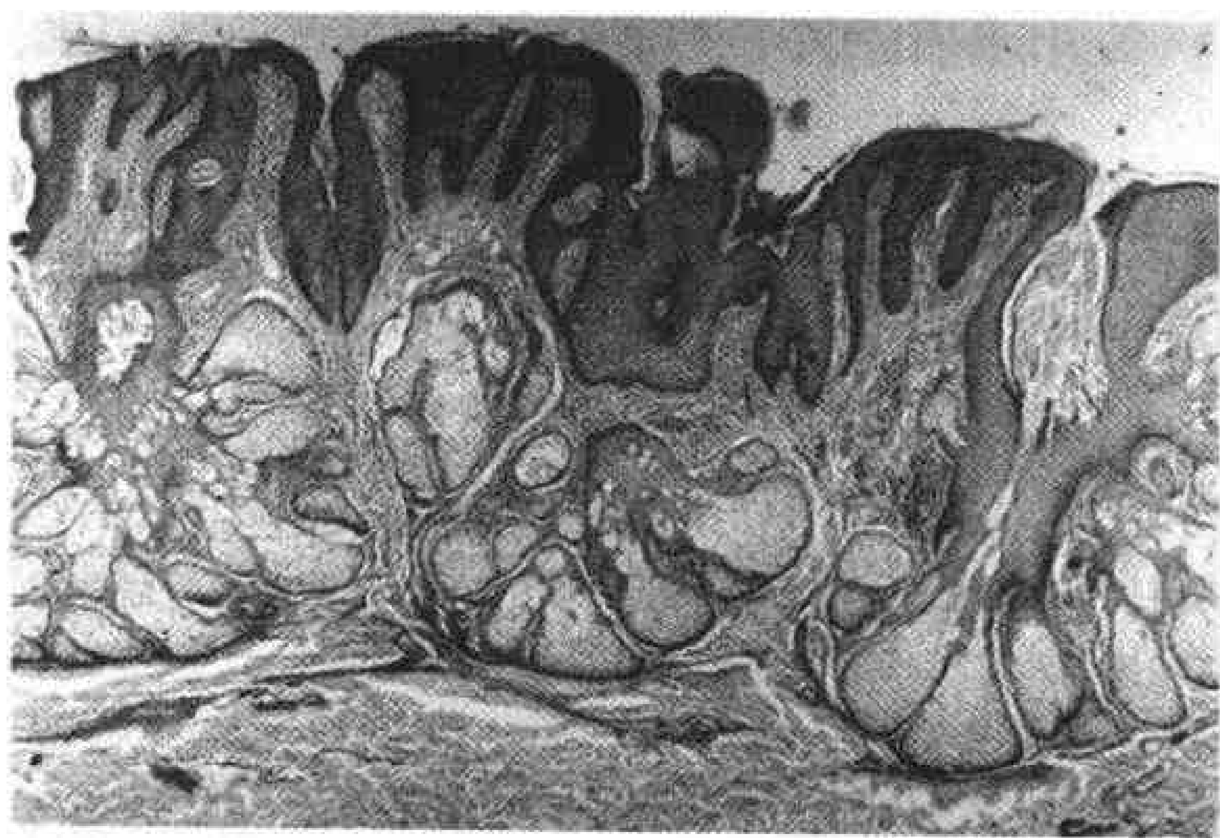


图6-5-7 皮脂腺痣
大量皮脂腺小叶增生，并直接与毛囊漏斗相连

（六）毛发上皮瘤

毛发上皮瘤（trichoepithelioma）又名囊性腺样上皮瘤，有多发性和单发性。多发性为常染色体显性遗传。好发于女性面部，尤其是鼻唇沟、颊部，躯干偶见，常对称分布。青春期发病，病损为半球形结节，色黄或淡红，中央稍凹陷。偶尔形成斑块，很少破溃。单发者多见于成人面部，但无遗传性。

【病理】

肿瘤位于真皮内，边界清楚，病变由基底样细胞团索和不同程度分化的毛囊构成，基底样细胞索状排列成花边样或腺网状，周边细胞呈栅栏状。基底样细胞可向毛母质样结构分化或角质囊肿分化。间质内无炎细胞浸润。单发者组织学特点为有很多角囊肿和顿挫性毛乳头，基底样细胞团较少。

（七）钙化上皮瘤

钙化上皮瘤（calcifying epithelioma）又称毛母质瘤（pilomatricoma)。好发于20岁以下女性的面颈部、头皮、臀部、股部等。单发，偶见多发。表现为直径数毫米至数厘米，质坚硬的皮肤结节。

【病理】

肿瘤位于真皮或皮下，边界清楚，由嗜碱性细胞和影细胞构成。嗜碱性细胞体积小，圆或卵圆形，似表皮的基底细胞，胞浆界不清。影细胞嗜酸性，胞浆边界清楚，核不着色，仅见核的影子。影

细胞由嗜碱性细胞逐渐衍变而来，故常见到两者的过渡形态。早期病损嗜碱性细胞多，影细胞少，而病程长者则相反，甚至不见嗜碱性细胞。可伴钙化或骨化（图 6-5-8）。

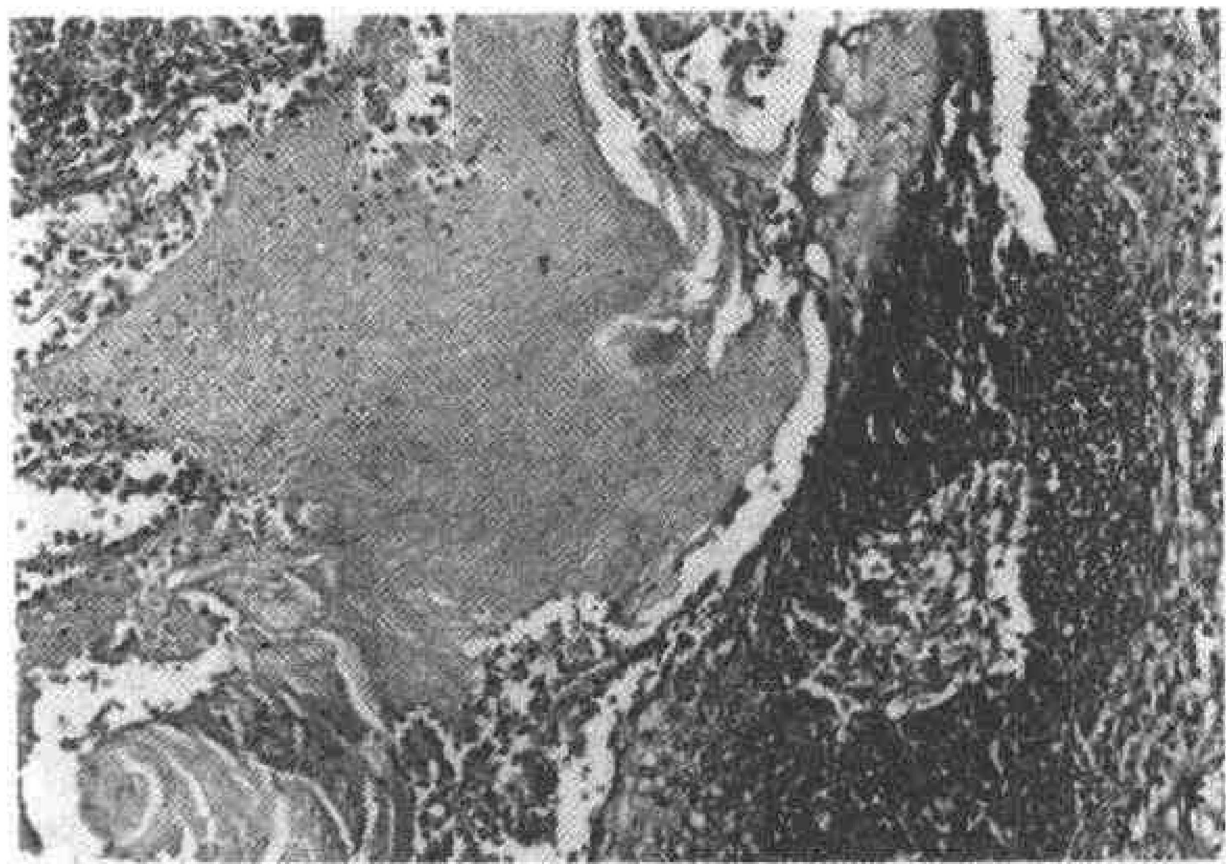


图 6-5-8 钙化上皮瘤
左侧为影细胞，右侧为嗜碱性细胞

（八）皮肤混合瘤

皮肤混合瘤（cutaneous mixed tumor）由汗腺发生。好发于唇、头皮、面颈部皮肤，病变为皮内或皮下结节，直径 0.5～3cm。

【病理】

肿瘤和涎腺多形性腺瘤（混合瘤）相似。一般有包膜，圆形或分叶状。肿瘤由上皮样组织、粘液样组织、软骨样组织构成；肿瘤性上皮排列成条索状或腺管状，腺腔扩张，腺腔内多有嗜伊红无定形物质，PAS 阳性。腺腔外周可见透明细胞成巢或围绕腺腔。粘液样成分分布于腺腔或上皮团之间。偶见软骨样组织，可有骨化。间质为纤维结缔组织，可见脂肪浸润。

（九）透明细胞汗腺瘤

透明细胞汗腺瘤（clear cell hidraenoma）好发于面颈部、头皮、胸腹等皮肤。通常单发。表现为缓慢生长的皮内结节，直径 0.5～2cm。

【病理】

肿瘤位于真皮内，边界清楚，分叶状。肿瘤主要由两型细胞构成，一种是透明细胞，圆形，胞核小。另一类型细胞为梭形，多边形，核圆或梭长，胞浆嗜碱。可见两型细胞过渡形态。偶见腺管样结构或鳞状化生。

透明细胞汗腺瘤可恶变，临床常出现生长快，皮肤破溃等。镜下见肿瘤浸润性生长，瘤细胞异形性大，核分裂增多（图 6-5-9）。

（十）汗管瘤

汗管瘤（syringoma）多发于青春期及中年女性的面部、眼睑、颈部等处，与内分泌有关。单发或多发，无症状或伴瘙痒。

【病理】

肿瘤位于真皮浅层，由上皮细胞索和双层排列的腺管构成。细胞条索呈逗点样或蝌蚪样或分支排列，导管壁衬以双层扁平细胞，管腔内可见 PAS 阳性物，近表皮处可见角囊肿形成，有的角囊肿破裂可引起邻近组织巨细胞反应。

（十一）基底细胞癌

基底细胞癌（basal cell carcinoma）又称基底细胞上皮瘤（basal cell epithelioma）多见于中老年人的面部，尤其是眼眶、鼻翼、鼻唇沟、颊部皮肤。浅表型和纤维上皮瘤型则多见于躯干。单发或多发。主要表现为皮肤结节，破溃后形成边缘不整的溃疡，表面常结痂。部分病例有明显的色素沉着。一般生长缓慢。转移率小于 0.1%。若切除不净易复发。

【病理】

肿瘤无包膜。肿瘤细胞大小一致，似表皮的基底细胞，胞浆少，界限不清，无细胞间桥。肿瘤细

胞团围绕以纤维结缔组织，间质可见粘液变性，瘤细胞向毛囊，皮脂腺分化。根据瘤细胞分化程度和排列方式不同主要分为：

1. 实体型　肿瘤细胞呈大片或团块状分布，瘤团周边细胞呈栅栏状排列，中央瘤细胞无一定方向或呈漩涡状（图 6-5-10）。

2. 角化型　瘤细胞团中出现较多的角化，甚至形成角囊肿。

3. 色素型　肿瘤细胞间或细胞内有较多的色素颗粒。

4. 腺样型　瘤细胞呈两排小条索状相互交织，似腺管样。

5. 浅表型　瘤细胞团似蕾芽状紧接表皮基底细胞层。

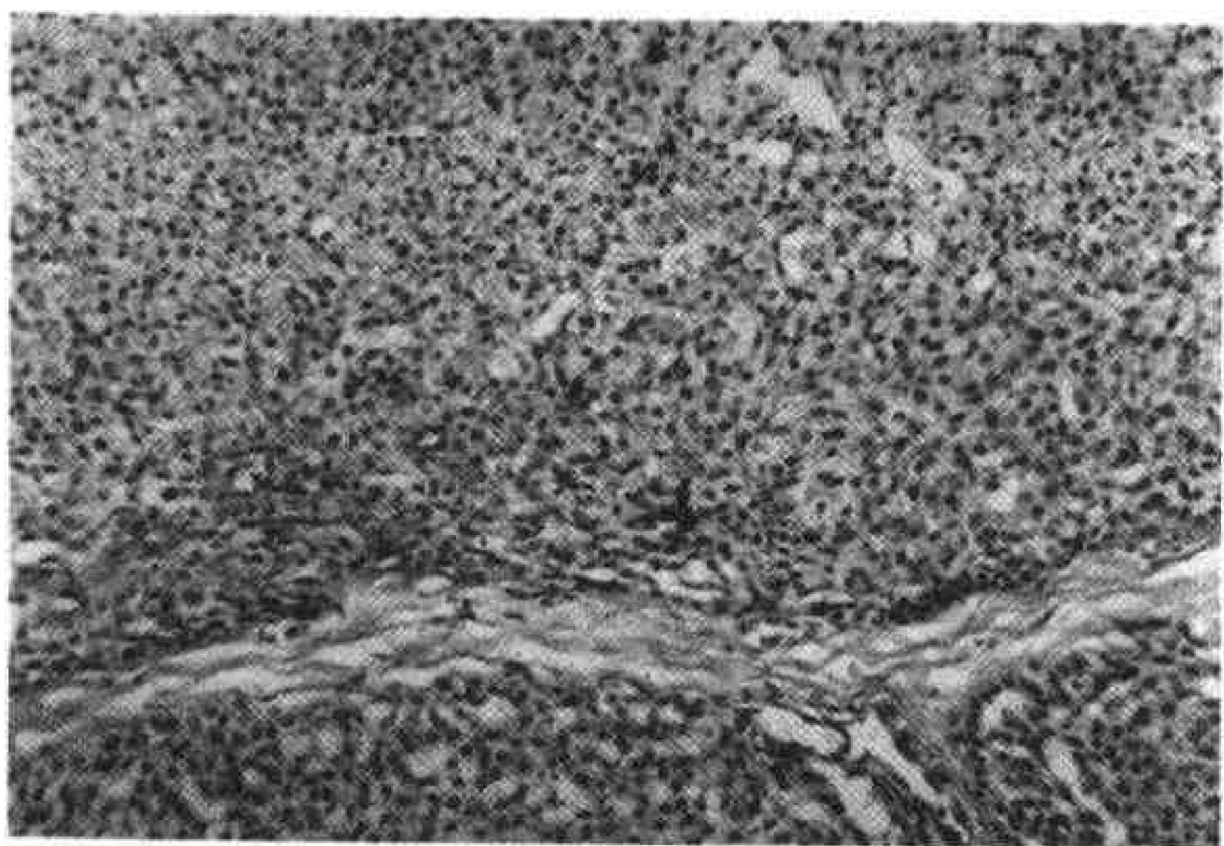


图 6-5-9　透明细胞汗腺瘤
肿瘤细胞多边形，胞浆空亮，核小位于中央

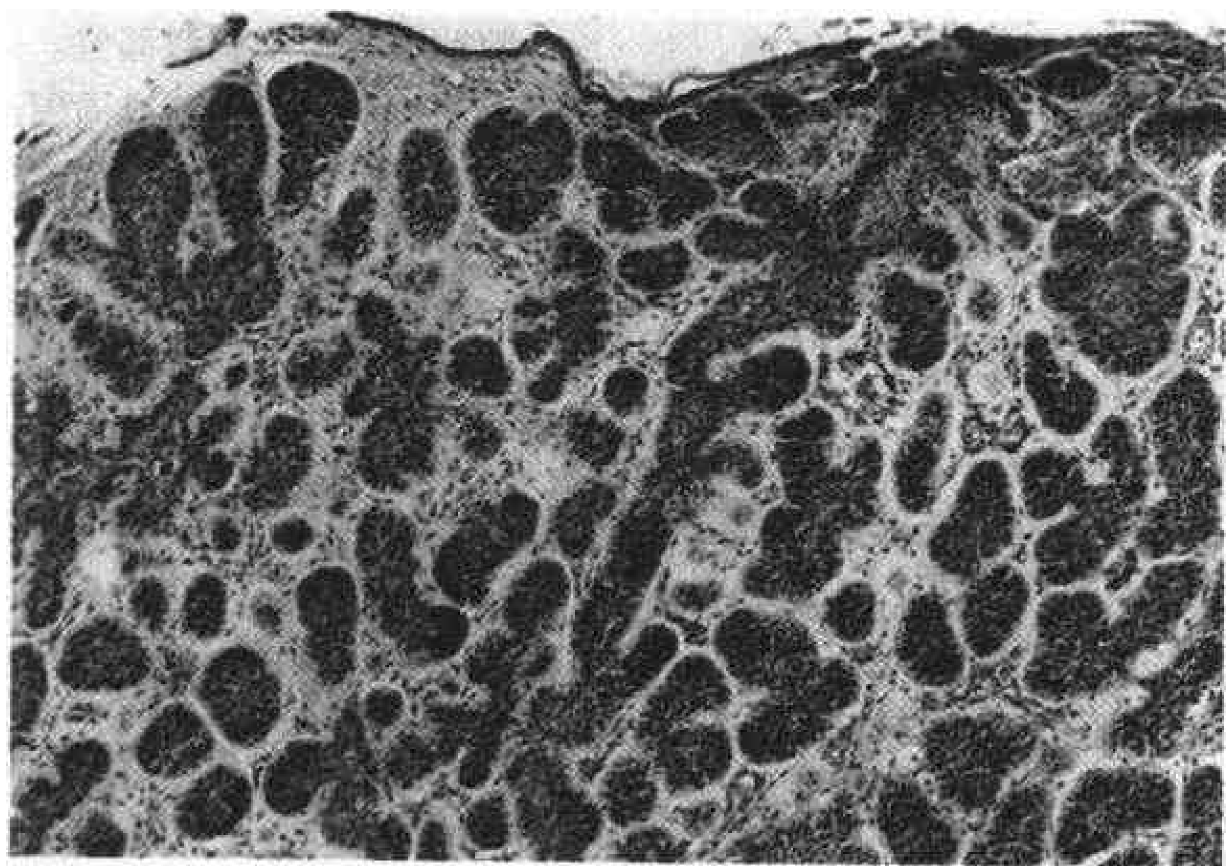


图 6-5-10　基底细胞癌
肿瘤细胞呈巢团状，其周边细胞呈栅栏状排列

（十二）皮肤纤维瘤

皮肤纤维瘤（dermatofibroma）又称纤维组织细胞瘤或硬化性血管瘤。好发于成人。皮损为淡红或褐色坚硬结节，与表皮粘连，数毫米至数厘米。

【病理】

成纤维细胞，组织细胞，胶原纤维及毛细血管构成瘤样结节，边界不清，早期病损成纤维细胞和血管较丰富，随病程延长，胶原纤维增加，而成纤

维细胞和血管减少。此瘤切除后不复发。

（十三）隆突性皮肤纤维肉瘤

隆突性皮肤纤维肉瘤（dermatofibrosarcoma protuberans）好发于中年男性的头颈及躯干，偶见于儿童。单发或多发。损害为隆起性斑状或结节，直径一般5cm左右，生长缓慢，可发生溃疡，触痛。此瘤切除不净，容易复发，反复复发者，也有转移的报道。

【病理】

肿瘤位于真皮内或皮下，无包膜，由大量梭形核细胞构成，瘤细胞呈漩涡状、扇状、车辐状排列。深部瘤细胞常不规则或束状排列，瘤细胞浸润真皮及皮下脂肪，肿瘤间质可发生粘液样变（图6-5-11）。

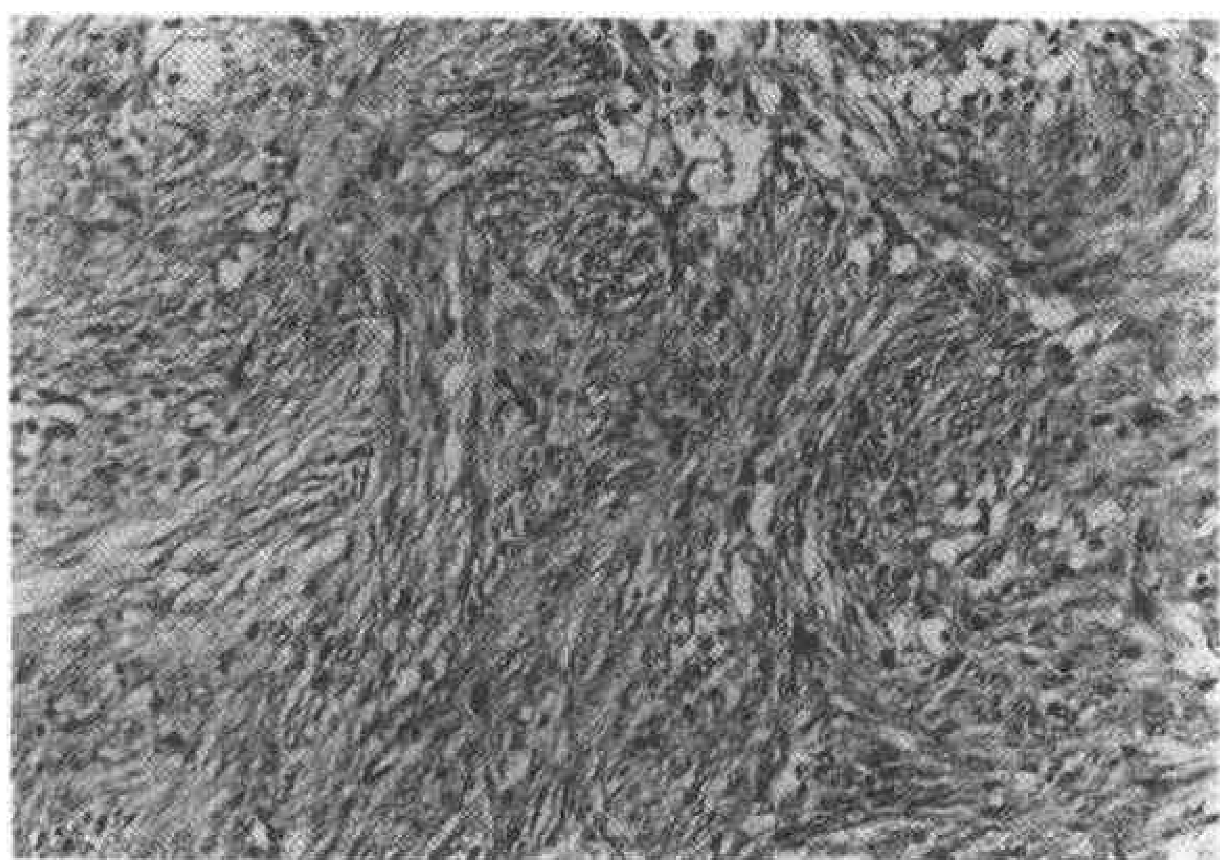


图6-5-11 隆突性皮肤纤维肉瘤
梭形瘤细胞呈漩涡状，车辐状排列，可见核分裂

第三节 黑色素痣和恶性黑色素瘤

一、黑色素细胞痣

黑色素细胞痣（nevocellular nevus）是由痣细胞组成的良性肿瘤。好发于儿童和青少年，单发或多发。病变呈棕色或黑褐色斑疹，可微隆起或结节状，直径6mm～1cm或更大，表面可见毛发。

根据痣细胞不同发育阶段及其分布有以下类型：

（一）交界痣

交界痣（junctional nevacs）多见于婴儿及儿童，成人掌跖等处痣多属此类。痣细胞位于表皮和真皮交界处或基底细胞层，也可部分落入真皮，但浅面仍与表皮相连。痣细胞一般不侵入表皮浅层。痣细胞呈透明状或上皮样细胞，浆内含不等量的黑色素颗粒。成人交界痣易发生恶变，尤其是掌跖，口腔粘膜等易受刺激部位。痣若出现生长加快，色泽改变，溃破，疼痛或周围出现卫星痣时，应及时切除病检，以排除恶变可能性。

（二）皮内痣

皮内痣（interdermal nevus）痣细胞位于真皮内，与表皮间有一薄带胶原纤维相隔。痣细胞排列呈巢或条索状，有的似触觉体或神经管样。痣细胞多以上皮样痣细胞为主，胞浆丰富，内含黑色素颗粒。有时可见多核巨细胞，真皮下部痣细胞逐渐变成梭形，可见淋巴细胞样痣细胞，含色素较少。

（三）复合痣

复合痣（compound nevus）具有交界痣和皮内痣的双重特点。儿童期痣多属此类。复合痣主要以透明痣细胞和上皮样痣细胞为主，痣细胞轮廓清楚，呈巢状或条索状排列。也可见淋巴细胞样痣细胞和梭形痣细胞和纤维样痣细胞，偶见多核巨细胞，有时痣细胞可扩展至皮下脂肪组织。

二、先天性色素痣

先天性色素痣（congenital nevus）为先天性但不遗传。常对称发病，小至数毫米，大至数十厘米，直径大于20cm者，称巨型先天性黑色素痣。常见于手掌、足掌，口腔颌面部等。巨大型者常覆盖整个头皮、面部、肩部、躯干或肢体。色素较深，有毛发，有浸润性，其周围可见卫星状痣，颈部和头皮受累者常伴发软脑膜色素细胞瘤和癫痫或精神障碍。位于手、足掌等肢端处的先天性色素痣，较一般痣易恶变。应尽早手术切除。

先天性色素痣的病理改变可以是皮内痣，也可以是复合痣或二者兼有。痣细胞可向表皮，毛囊上皮，甚至汗腺和皮脂腺浸润。

先天性色素痣发生恶变常起始于表皮真皮交界处，但少数也可以从真皮深层发生。深层发生者大都似未分化的淋巴母细胞，色素极少。

三、蓝　痣

蓝痣（blue nevus）分普通型蓝痣和细胞型蓝痣。普通型蓝痣常见头面部、口腔粘膜、手背、阴道等处。单发或多发。自幼发病，成年后保持静止状态。手术切除不复发。细胞型蓝痣较少见，常见于臀、骨盆底尾部，临床均表现蓝灰色结节。

普通型蓝痣痣细胞位于真皮中下部及皮下，胞体长呈树枝状弥散或呈巢分布，其长轴与表皮平行。痣细胞内充满黑色素颗粒，将核遮蔽。痣细胞周围常有成纤维细胞和嗜色素细胞，后者Dopa反应（-）。

细胞型蓝痣除具树突状黑色素痣细胞外，常见大面略圆的痣细胞，胞浆丰富，淡染，极少或无色素颗粒，细胞紧密排列成大小不等岛状或束状，其周可见多核巨细胞和炎症细胞。

四、单纯雀斑样痣

单纯雀斑样痣（lentigo simplex）又称单纯性小黑痣，多见于儿童和青少年。表现为散在分布的棕色斑疹，直径1～3mm。另一型为泛发性雀斑样痣，出生即有或儿童期发病，表现为泛发性色素斑疹。

上皮钉伸长，基底细胞层色素及色素细胞增多，上皮浅层也可见色素颗粒，真皮浅层嗜色素细胞增多，偶见上皮与真皮交界处有小痣细胞巢，以后可演变成复合痣。

五、良性幼年性黑色素瘤

良性幼年性黑色素瘤（benign juvenile melanoma）也称Spitz痣。多见于儿童和青少年，常见于面部、四肢。病变的皮肤呈圆顶状结节，淡红色或淡棕色，一般直径小于1cm。

痣细胞位于真皮内，偶有波及皮下。由梭形痣细胞、上皮样痣细胞和多核巨细胞构成，梭形痣细胞常相互平行或漩涡状排列。上皮样痣细胞胞浆丰富，淡嗜酸性，边界清楚，呈巢状排列。多核巨细胞核少则几个，多则数十个，似朗汉斯巨细胞。黑色素极少或缺如，核分裂可见，但不见病理性核分裂。

良性幼年性黑色素瘤应与恶性黑色素瘤鉴别，前者一般小于1cm，面后者常大于1cm，组织学上，恶性黑色素瘤细胞具有明显向表皮扩散，向深部浸润的特征，且易见病理性核分裂。

六、恶性黑色素瘤

恶性黑色素瘤（malignant melanoma）是一种高度恶性肿瘤多发生于皮肤，也可发生于口腔粘膜、眼脉络膜、软脑膜等处。发病年龄高峰在40～69岁。四川大学华西口腔医院统计1970—1998年98例中，男性59例、女性39例，发病年龄8～80岁，平均48.7岁。发生于口腔粘膜者73例（占总数的74.5%），其中发生于牙龈和腭部者分别为29例和27例，其次是唇、颊、舌等部位，恶性黑色素瘤分为原位恶性黑色素瘤和侵袭性恶性黑色素瘤两类。

（一）原位恶性黑色素瘤

原位恶性黑色素瘤（malignant melanoma in situ）指恶性黑色素瘤瘤细胞局限于表皮内，故又称表皮内恶性黑色素瘤。现介绍口腔颌面部常见的两种类型。

1. 恶性雀斑样痣（lenligo malignant）　好发于老年人面部等暴露部位，口腔粘膜。病损初起为黄褐色雀斑，可持续数月，甚至数年，有沿上皮向四周生长的趋势，可达到数厘米直径。四川大学华西

口腔医院曾诊治两例口腔粘膜恶性雀斑样痣样恶性黑色素瘤，一例男性，48岁，表现为软腭、咽部、舌根部多数散在黑斑伴绿豆大小瘤结突出粘模。另一例为 女性，38岁，表现为上唇黑斑。

恶性雀斑样痣病程一般生长缓慢，数年或更长时间部分病损向真皮下侵犯，5年存活率为80%～90%。

【病理】

镜下见梭形或多边形恶性黑色素瘤细胞位于表皮基底层，在基底层内水平向侧向扩展，甚至向上扩展至表皮各层，但也不穿过基底膜。瘤细胞有异形性。胞浆空泡状，内含大量色素，表皮层也有少数瘤细胞散布（图6-5-12见彩色插页，6-5-13）。

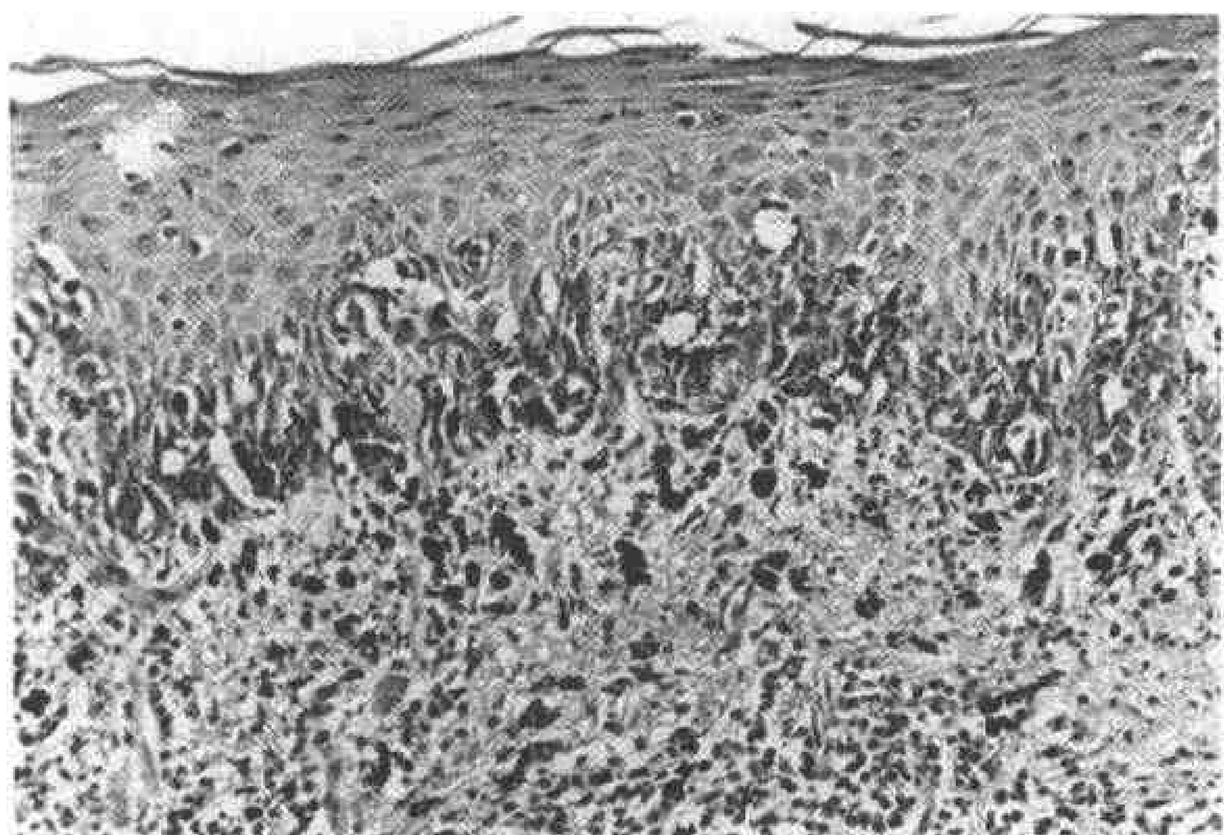


图6-5-13 雀斑样恶性黑色素瘤
邻近基底层黑色素的肿瘤细胞散在分布。固有层嗜色素细胞增多

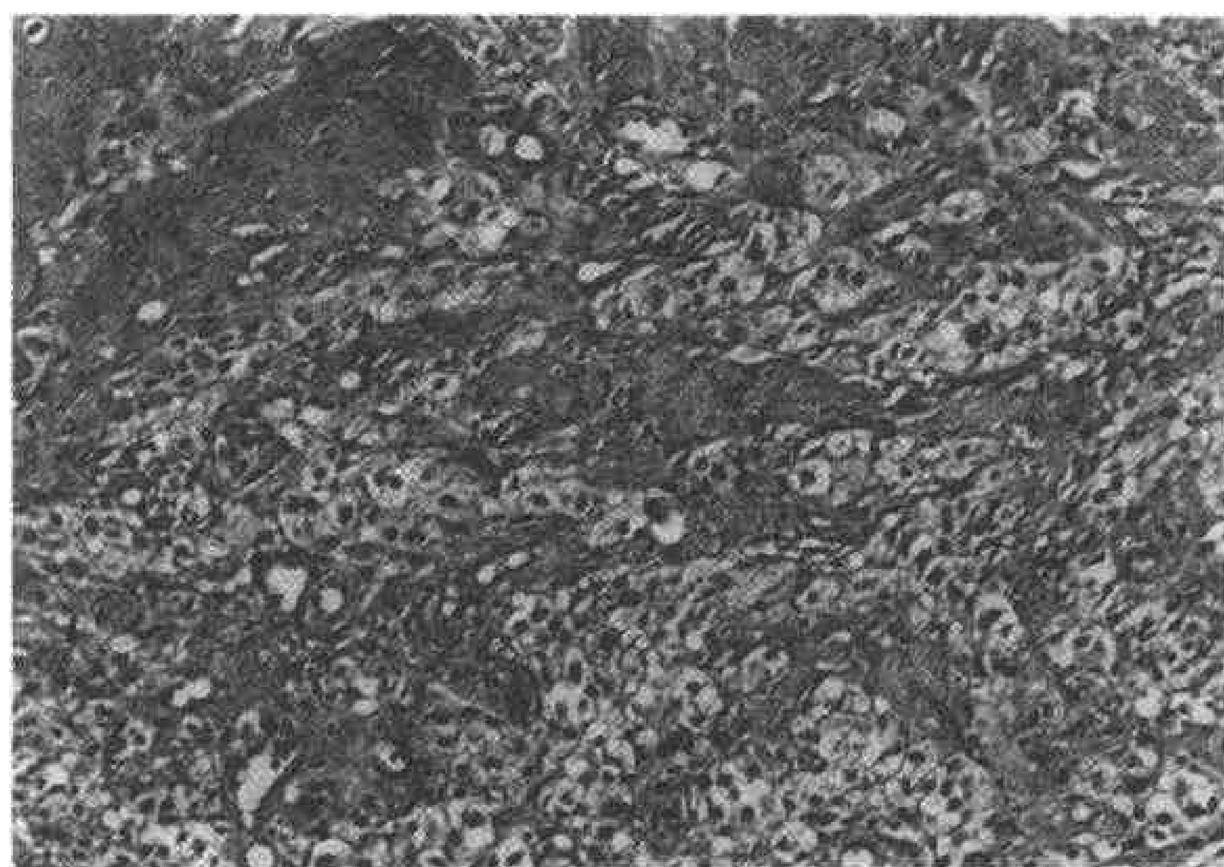


图6-5-14 无色素性黑色素瘤
瘤细胞圆或多边形，浆空亮，有嗜表皮倾向

2.Paget样原位恶性黑色素瘤（Pagetoid malignant malanoma in situ） 好发于中年人非暴露部位，为褐色、皮损略高起，直径极少超过2.5cm。早期水平向发展，1～2年内即可侵人真皮，出现溃疡，5年存活率为70%。

【病理】

镜下见表皮内瘤细胞大而圆形，在基底层排列呈巢状。瘤细胞深染，胞浆丰富，含多少不等色

素。表皮浅层也见瘤细胞。瘤细胞向深层真皮浸润时，可见真皮上部炎细胞浸润。常在一年内侵入真皮，易发生转移。

（二）侵袭性恶性黑色素瘤

侵袭性恶性恶色素瘤（invasive malignant melanoma）又称结节性恶性黑色素瘤，病损初起为褐色、黑色或隆起斑块或结节，由于生长迅速，很快发生溃疡，较早转移，转移前治疗者5年存活率为50%～60%。

【病理】

肿瘤由上皮样细胞或梭形细胞构成，瘤细胞向表皮和真皮及皮下浸润。上皮样瘤细胞多边形，胞浆丰富，核大，核仁明显，呈巢或腺泡样排列；梭形瘤细胞则似成纤维细胞，呈束状排列，胞浆内含有多少不等的色素。通常以上皮样瘤细胞占多数，或二者兼有，部分病例也可见瘤巨细胞或双核瘤细胞，核分裂可见。肿瘤浸润深度与预后有密切关系，Clark将瘤细胞浸润深度分为五级：Ⅰ级瘤细胞限于表皮及其附近；Ⅱ级瘤细胞侵犯真皮乳头，5年死亡率8%，Ⅲ级瘤细胞浸润乳头下血管丛，5年死亡率35%；Ⅳ级瘤细胞浸润真皮网状层，5年死亡率46%；Ⅴ级瘤细胞浸润皮下组织，5年死亡率52%（图6-5-14，图6-5-15）。

此外，还有无色素性恶性黑色素瘤瘤细胞胞浆空亮，无明显的黑色素，用新鲜组织冰冻切片显示Dopa反应阳性。也可染免疫组化HMB_{45}为阳性可与其他疾病鉴别。

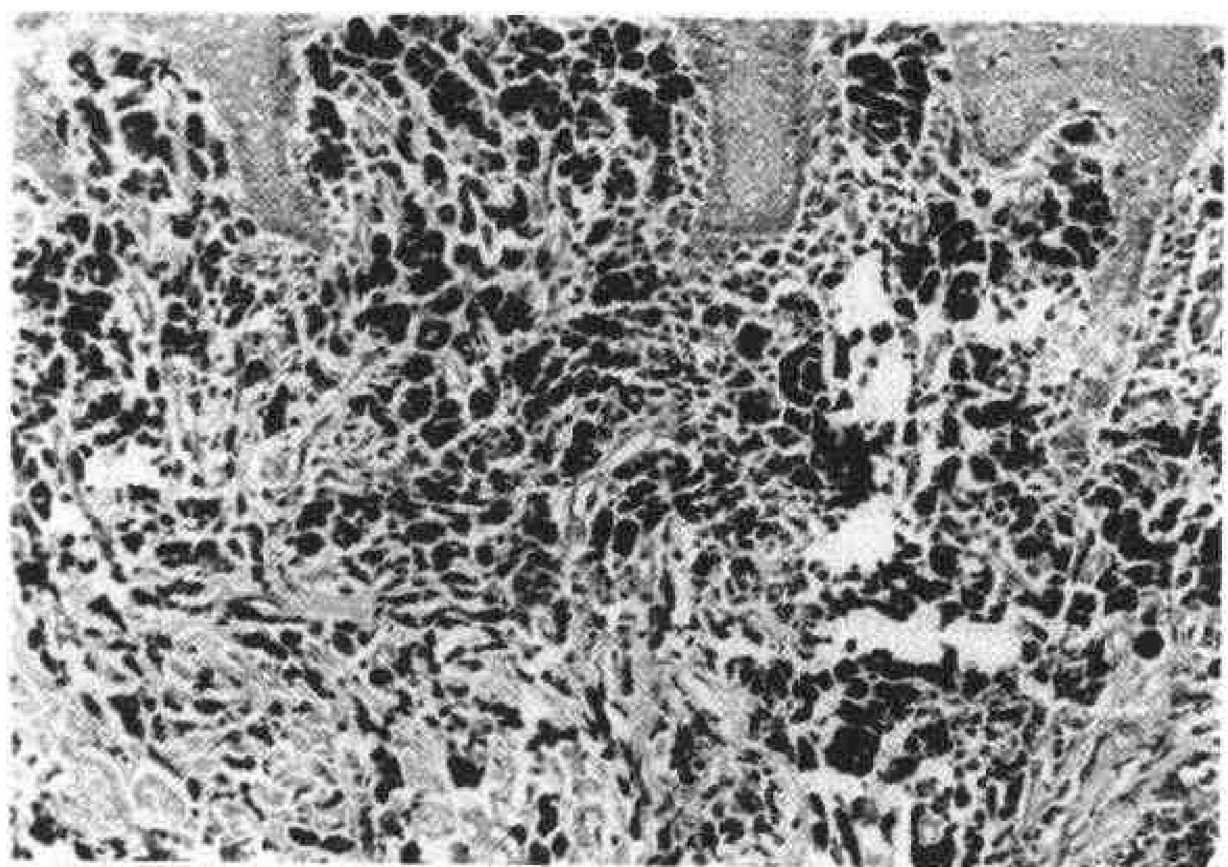


图6-5-15　恶性黑色素瘤
瘤细胞胞浆内含大量棕黄色色素

第四节　淋巴组织疾病

一、淋巴结非肿瘤性疾病

（一）淋巴结反应性增生

淋巴结反应性增生（reactive hyperplasia）是由于机体受抗原刺激引起引流区域的淋巴结不同程度的反应性增生肿大。如口腔感染中出现颈部、颌下淋巴结肿大。多数无明显症状。偶尔疼痛。

【病理】

淋巴结结构完整，淋巴滤泡增生扩大，组织细胞增生，浆细胞和吞噬细胞增多，小血管增生，内皮肿胀。

（二）结节病

结节病（sarcoidosis）病因不明，可能是由多种原因引起的免疫障碍。表现为全身T细胞功能的抑制及组织内的肉芽肿形成。

本病主要侵犯淋巴结，也可累及肝脾及全身任何组织，主要表现淋巴结缓慢肿大，持续数日或数年后可自行消退。

【病理】

淋巴结内广布类上皮细胞结节。淋巴结实质部分残存很少。与结核比较，类上皮细胞结节中心无

干酪样坏死灶，多核巨细胞可有可无，多核巨细胞或类上皮细胞浆内有时可出现 schaummnn 小体，呈星状。

本病应与结核鉴别。Kvein 试验，结节病阳性率可达 90%，血管紧张素转换酶在结节病患者淋巴结上皮样细胞及血清中均升高，而结核（-）。此外，还应与淋巴结转移癌鉴别。

（三）组织细胞坏死性淋巴结炎

组织细胞坏死性淋巴结炎(kikuchis lymphadenitis)又称菊池病。好发于中年女性颈部淋巴结。多数患者有发热和上呼吸道症状,少数出现高热,肝脾肿大,绝大多数病人经数周或数日退热自愈。病因不明,可能与病毒感染有关的超敏反应所致。

【病理】

淋巴结肿大 1～2cm，很少大于 3cm，淋巴结灶性坏死，坏死灶内可见大量组织细胞吞噬核碎块，但不见中性粒细胞。坏死灶边缘可见大量转化的淋巴细胞，可见核分裂甚至异常核分裂，被膜外脂肪组织可见淋巴细胞浸润。

本病的大片坏死应与结核鉴别，小片坏死应与猫抓病鉴别，大量吞噬现象应与恶性组织细胞增生症鉴别。

（四）皮病性淋巴结炎

皮病性淋巴结炎（dermatopathic lymphadenitis）本病是相当常见的伴发各种慢性皮肤炎症的淋巴结病。临床表现出腹股沟、颈部、腋下淋巴结肿大。男性多于女性。

【病理】

淋巴结结构存在，副皮质区扩大，滤泡变小、副皮质区的大量指状突网状细胞（免疫标记类似 Langerhans 细胞）。这种细胞浆空亮，细胞边界清楚，细胞核细长、扭曲、分叶、染色质细。常伴有 T 免疫母细胞、淋巴细胞、浆细胞和含有黑色素的组织细胞增生。

（五）猫抓病性淋巴结炎

猫抓病性淋巴结炎（cat scratch disease）是由一种革兰阴性杆菌所致。由猫、鼠、狗传播的疾病所引起皮肤丘疹和引流区淋巴结炎。年轻人多见。

【病理】

淋巴结的坏死形成以中性粒细胞为主的星形微脓肿。微脓肿中央有中性粒细胞凝固性坏死，周围有放射状排列的上皮样细胞和少量多核巨细胞。病程长者可发生纤维化。

（六）免疫母细胞性淋巴结病

免疫母细胞性淋巴结病（immunoblastic lymphadenopathy）又称血管免疫母细胞性淋巴结病（angioimmunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia，AILD)。发病以中老年人为主，平均发病年龄多为 60 岁。男性多于女性。临床表现为发热、盗汗、全身淋巴结肿大、肝脾肿大，尤以颈部淋巴结肿大最明显。常有皮疹和严重的瘙痒。伴有高球蛋白血症，IgM 增高为多。

【病理】

淋巴结结构紊乱或破坏，部分或全部消失，见不到滤泡。副皮质区小血管增生呈树枝状，周围有成团胞浆空亮的转化细胞，散在免疫母细胞和大量浆细胞浸润。PAS 染色可见阳性反应物质沉积于生发中心和小血管周围。

本病部分（30%）病人发展成大细胞性淋巴瘤。近年来的抗原受体基因重排研究已证实本病与一种 T 细胞性淋巴瘤有关。病因不明，可能为病毒感染或药物过敏。

（七）血管滤泡性增生

血管滤泡性增生(angiofollicular hyperplasia)又称巨大淋巴结增生或 Castleman 病。好发于中年，无性别差异。表现为颈部、纵隔、腹后壁腋窝等处淋巴结长大,也可侵犯肌肉、喉部、眼眶、肺等。

【病理】 分两型：

1. 透明血管型 淋巴滤泡增大，其中可见增生的小动脉，动脉内皮肿胀，壁增厚，呈洋葱皮样结构伴玻璃样变。滤泡外套层明显增厚，小淋巴细胞呈同心圆排列。滤泡间也可见增生或玻璃样变的毛细血管和浆细胞、嗜酸性粒细胞浸润。

2. 浆细胞型 滤泡间浆细胞浸润明显。此型伴血清免疫球蛋白的异常。

（八）窦组织细胞增生伴淋巴结肿大

窦组织细胞增生伴淋巴结肿大（sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy，SHML）又称 Rosai-Dorfman 病。90%发生在颈部淋巴结，也可侵犯皮肤、呼吸道和骨。本病较少见。

【病理】

淋巴结边缘窦、髓窦极度扩张，窦内为大量组织细胞增生。组织细胞体积巨大直径可达 300μm，胞浆内含有淋巴细胞、中性粒细胞，但不含红细

胞。滤泡减小或消失。免疫组化染色案内的组织细胞呈 S-100 蛋白阳性。晚期病变纤维化、血管增加、组织细胞减少。应与恶性组织细胞增生症、Langerhans 组织细胞增生症和转移性肿瘤鉴别。

二、恶性淋巴瘤

恶性淋巴瘤（malignant lymphoma）系发生在免疫系统的免疫细胞的恶性肿瘤。可以看成是被阻断在 B 细胞和 T 细胞分化过程中某一阶段淋巴细胞的克隆性增生。恶性淋巴瘤分为霍奇金淋巴瘤（Hodgkin lymphoma，HL）或称霍奇金病（Hodgking disease，HD）与非霍奇金淋巴瘤（non-Hodgking lymphoma，NHL）。它是头颈部常见的恶性肿瘤之一，约占头颈部恶性肿瘤的 15.1%。国内统计，发病年龄在 2 个月～107 岁，高峰期为 40～60 岁，男性多于女性，最常累及颈部淋巴结，其次为纵隔、胞腔、腋下等处淋巴结。结外淋巴瘤多见于扁桃体、胃、肠、脾、胸腺、皮肤、口腔粘膜及腮腺。临床上多表现为无痛性包块，随病情发展出现发热、贫血、消瘦、衰竭及局部压迫症状等。四川大学华西口腔医院统计 1988～1999 年间口腔颌面部恶性淋巴瘤 95 例，其中霍奇金淋巴瘤 7 例，非霍奇金淋巴瘤 88 例。

（一）霍奇金病

霍奇金病（HD）多发于青少年和老年，男性多于女性，主要侵犯颈部淋巴结，其次是锁骨上、纵隔、腋下淋巴结。表现为淋巴结进行性无疼性肿大，粘连成块，晚期发展为多部位。病损可累及肝、脾、骨髓、皮肤等。常伴低热、盗汗、消瘦、贫血等。四川大学华西口腔医院统计的 7 例口腔颌面部霍奇金病。多发生于腮腺淋巴结。

【病理】

霍奇金病的肿瘤成分是 Reed-stemberg 细胞（R-S 细胞）。R-S 细胞仅占肿瘤中细胞总数的 0.03%～3%左右。典型的 R-S 细胞体积大，胞浆丰富，嗜酸或嗜双色性，双核，核膜厚，可见嗜酸性核仁，似镜影状或鸟眼状。背景为分化良好的小淋巴细胞、组织细胞、嗜酸性粒细胞、浆细胞等。HD 预后与肿瘤中淋巴细胞多少有关，淋巴细胞越多预后越好。根据以上各类细胞的比例不同，将霍奇金病分为四型：

1. 淋巴细胞为主型　淋巴结结构部分或完全破坏，以小淋巴细胞增生为主，散在嗜酸性粒细胞、浆细胞或组织细胞。其中可见单核、核仁较小的不典型 R-S 细胞。偶见典型 R-S 细胞。此型预后最好。

2. 结节硬化型　此型约占 HD 的 50%～70%，以增生的胶原纤维将肿瘤分隔成结节和腔隙状 R-S 细胞为特征。腔隙状 R-S 细胞胞浆丰富而空亮、核多叶、核仁较小，也可见典型的 R-S 细胞。

3. 混合细胞型　此型病变由淋巴细胞、组织细胞、单核 R-S 细胞和典型的 R-S 细胞、嗜酸性粒细胞、浆细胞混合而成。可见灶性坏死或少量纤维化。此型预后较差（图 6-5-16）。

4. 淋巴细胞减少型　此型多见于老年人，全身症状严重。病变中淋巴细胞显著减少、单核和典型的 R-S 细胞多见。有时出现弥漫性纤维化和灶性坏死。此型预后最差。

（二）非霍奇金淋巴瘤

口腔颌面部非霍奇金淋巴瘤发病率远远大于霍奇金淋巴瘤。四川大学华西口腔医院统计的 88 例中，好发部位依次是腭部、涎腺、面周淋巴结、颌骨、牙龈、面部、舌根、颊部、口底。平均发病年龄为 47 岁，男:女之比为 54:34。临床症状主要是包块、溃疡、肿胀。其中 B 细胞源性 62 例，T 细胞源性 26 例，除了腭部好发 T 细胞源性肿瘤以外，口腔颌面部其他部位好发 B 源性肿瘤。非霍奇金氏淋巴瘤的病理分类繁多，发展很快。这里主要采用 1992 年 Kiel 分类的病名，辅以国际工作分类及其他分类，将口腔颌面部常见的淋巴瘤介绍如下 。

1.B 细胞源性恶性淋巴瘤

（1）低度恶性的 B 细胞源性恶性淋巴瘤：

1）小淋巴细胞淋巴瘤：小淋巴细胞淋巴瘤（small lymphocytic lymphoma，SLL）发生在中老年男性，起病缓慢。临床表现为一组淋巴结肿大，无全身乏力、贫血等症状。绝大多数就诊时已有外周血和骨髓受累，已发展成慢性淋巴细胞白血病。

病理：淋巴结结构破坏，为均一的稍大于正常的小淋巴细胞所取代。瘤细胞胞浆少，核圆，核膜厚。若为慢性淋巴细胞白血病浸润淋巴结，可见血管腔内充满形态一致的小淋巴细胞（瘤栓），血管壁浸润和结外脂肪组织浸润更明显。

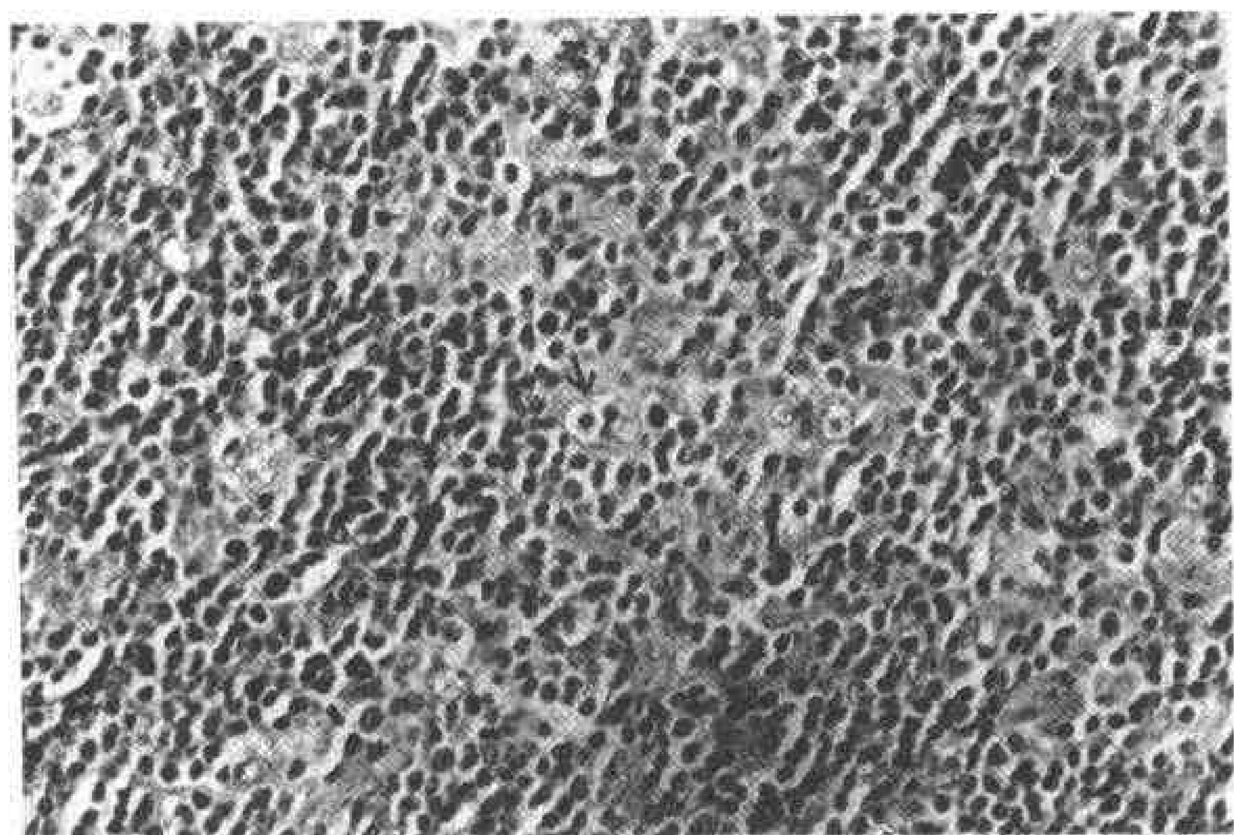


图 6-5-16 霍奇金病（混合细胞型）
图中央可见双核，有大嗜酸性核仁的诊断性 R-S 细胞（箭头）

免疫组化：瘤细胞表达 $CD5^+$、$CD23^+$。

2）套细胞淋巴瘤：套细胞淋巴瘤（mantel cell lymphoma）又称中心细胞淋巴瘤。好发于中老年，男多于女，表现为局部或全身淋巴结长大伴肝脾肿大。

病理：淋巴结部分或全部破坏，低倍镜下见密集相挨的结节，结节中央有小或无生发中心，少数可见扩大的生发中心。生发中心外套层细胞带显著增宽，与相邻的外套层细胞连成一片。瘤细胞界于正常小淋巴细胞与小裂细胞之间，核圆形，核仁不明显，核分裂易见（正常外套层无核分裂），每 10 个高倍视野少于 5 个。其中还杂有少量大的转化淋巴细胞。当滤泡相互融合，生发中心消失，呈弥漫性结构时即为中间型恶性淋巴瘤。

免疫组化：瘤细胞表达 B 细胞相关抗原（CD19、CD20、CD22）、CD5。

3）粘膜相关淋巴组织淋巴瘤：粘膜相关淋巴组织淋巴瘤（mucosa associated lymphoid tissue lymphoma，MALT 淋巴瘤）是一种低度恶性的淋巴瘤。好发于中老年人，女性多于男性。发生于消化道、呼吸道、涎腺、甲状腺等粘膜或（和）腺上皮有关的结外器官。涎腺的 MALT 淋巴瘤常继发于舍格伦综合征。多数表现为单侧或双侧腮腺的无痛性肿大，也可有颌下腺和颈淋巴结肿大。在四川大学华西口腔医院的统计资料中，共有 MALT 淋巴瘤 6 例，其中 5 例发生在腮腺。

病理：肿瘤以中心细胞样细胞为主要成分，中心细胞样细胞侵入并破坏上皮肌上皮岛、导管上皮或腺泡上皮，形成淋巴上皮病变（特征性病变）。肿瘤中常见滤泡结构，常出现浆样分化和浆细胞浸润。

免疫组化为 CD20（+）、CD5（-），轻链染色为限制性表达（图 6-5-17）。

4）生发中心母细胞-生发中心细胞淋巴瘤：生发中心母细胞-生发中心细胞性淋巴瘤（centroblastic-centrocytic lymphoma，CB/CC）。本型好发于中老年人，无性别差异。表现为全身淋巴结肿大，也有原发于肝、脾、骨髓的报道。在华西医科大学口腔医院的统计资料中，该型淋巴瘤是口腔颌面部最常见的 B 细胞淋巴瘤，约占所有 B 细胞淋巴瘤的 37%（23/62）。

病理：淋巴结结构破坏，中心细胞和中心母细胞占据整个淋巴结。中心细胞体积小，具有稀少的胞浆和不规则有裂的细胞核，核仁不明显；中心母细胞体积大，核膜厚，胞浆中等淡染，核圆呈空泡状，可见 1～3 个核仁。

肿瘤细胞表达全 B 细胞抗原（CD19、CD20、CD22）、限制性轻链表达（图 6-5-18）。

5）淋巴浆细胞性和淋巴浆细胞样淋巴瘤：淋巴浆细胞性和淋巴浆细胞样淋巴瘤（lymphoplasmacytic and lymphoplasmacytoid lymphoma）或称免疫细胞瘤（immunnocytoma），好发于 50 岁以上男性。多侵犯颈部、颌下淋巴结，肝、脾、眼眶、皮肤、消化道等也可受累。常伴高球蛋白血症，患者

可出现盗汗、乏力、消瘦、贫血、衰弱等。少数病例转化为前淋巴细胞性白血病。

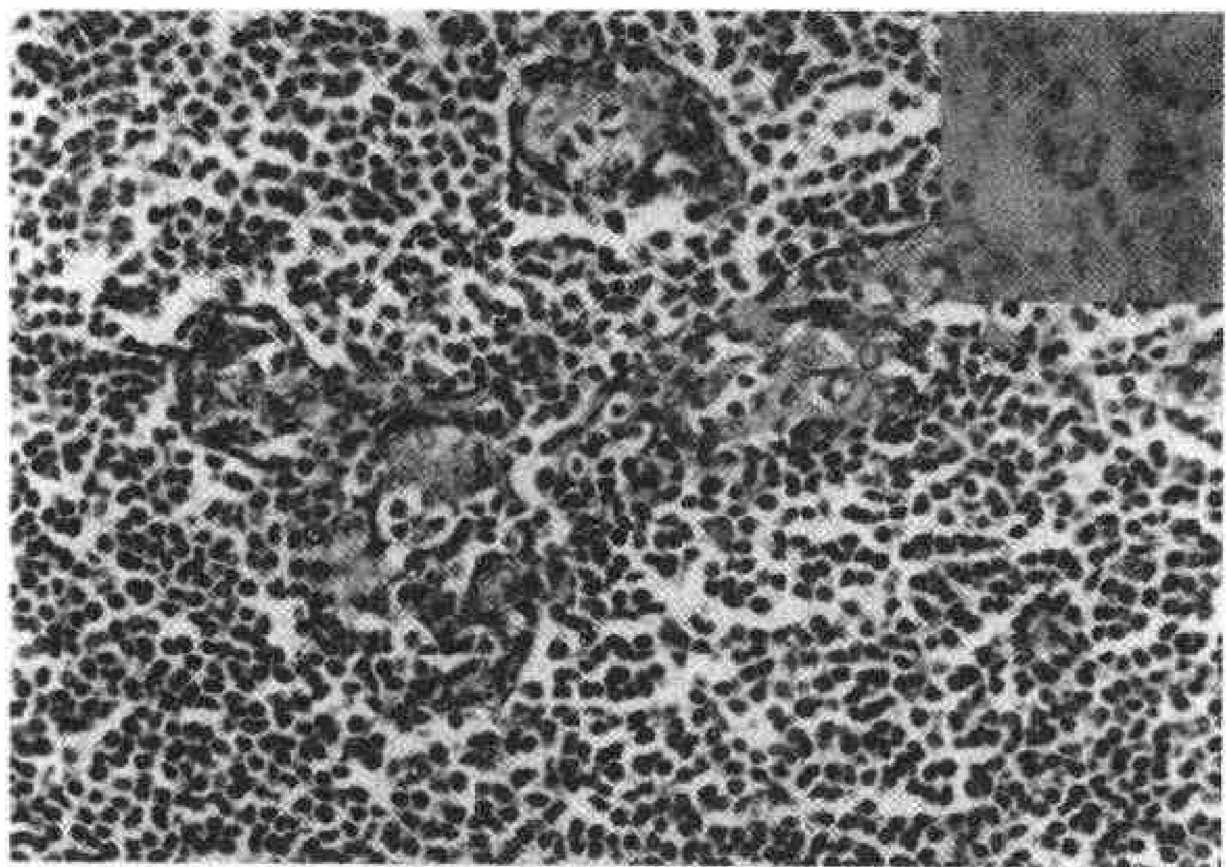


图 6-5-17　粘膜相关组织恶性淋巴瘤
中心细胞样瘤细胞浸润涎腺上皮岛

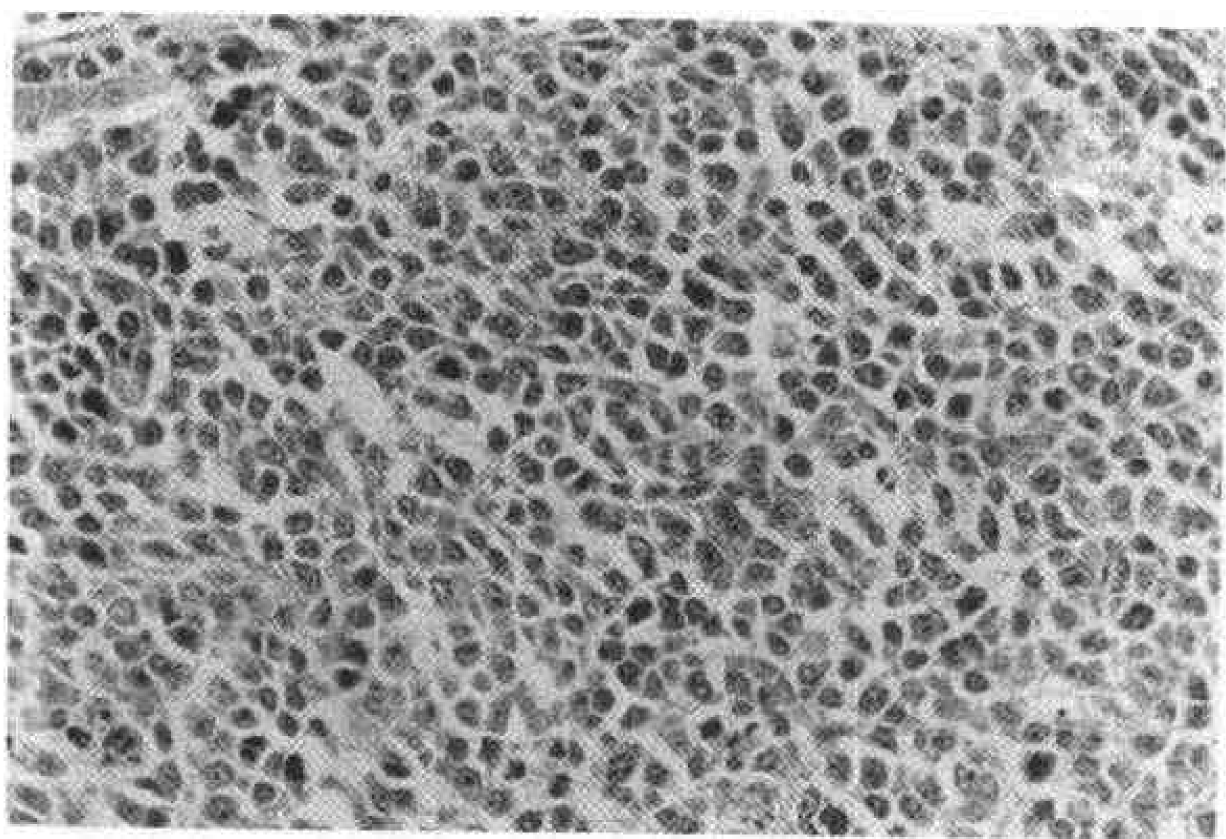


图 6-5-18　生发中心母细胞/中心细胞淋巴瘤
中心细胞样瘤细胞体积小，胞浆少；核有裂　中心母细胞样瘤细胞体积大，核圆呈空泡状，可见 1～3 个核仁

病理：淋巴结结构破坏，为小淋巴细胞、浆细胞样淋巴细胞取代。浆细胞样淋巴细胞大小界于浆细胞和小淋巴细胞之间，核圆，染色质呈粗颗粒状，靠近核膜，无核仁，胞浆淡嗜碱性。偶见胞浆内 PAS 阳性 Russel 小体，约 1/4 病例瘤细胞核内有 PAS 阳性的核内包涵体（Dutcher 小体），后者更具诊断意义。

免疫组化：瘤细胞表达单形性的胞浆内 Ig（CIg）、表达全 B 细胞抗原外，还可表达 PCA 和浆细胞抗原 CD38。

（2）高度恶性的 B 细胞源性恶性淋巴瘤：

1）生发中心母细胞淋巴瘤：生发中心母细胞淋巴瘤（centroblastic lymphoma）好发于中老年男性，常侵犯颈部淋巴结、扁桃体、消化道、鼻咽等部位。此型平均生存期为 6 个月～1 年。

病理：淋巴结结构破坏，为中心母细胞取而代之。瘤细胞大，胞浆中等界不清，核圆形或卵圆形，呈空泡状，染色质块状靠近核膜，有 2～4 个嗜碱性核仁，核分裂多见。

免疫组化：瘤细胞表达 CIg，SIg，CD19，

CD10，CD20。

2）B免疫母细胞性淋巴瘤：B免疫母细胞性淋巴瘤（B-immunoblasttic lymphoma）好发于中老年女性，常表现颈部面周淋巴结肿大，伴发热，体重下降，皮疹等。

病理：瘤细胞弥漫浸润淋巴结。瘤细胞体积大，胞浆丰富界清，嗜双色。核大，圆或卵圆形，呈空泡状，核膜厚，染色质浓集核膜周围，有1～3个嗜碱性核仁。可见多核瘤巨细胞或多叶核细胞。

免疫组化：瘤细胞表达全B细胞抗原。

3）Burkitt 淋巴瘤：Burkitt 淋巴瘤（Burkitt lymphoma）流行于非洲，多见于4～8岁儿童，又称非洲儿童淋巴瘤。常累及颌骨以及腹腔、内脏。已证实此型与EB病毒感染有关。属高度恶性，常在一年内死亡。

病理：中等大小形态一致的瘤细胞弥漫浸润。胞浆少，嗜双色，可有胞浆小空泡。核圆或卵圆形，核膜厚，核仁多个，嗜碱性，核分裂多见。特征性改变是吞噬核碎片的巨噬细胞在瘤细胞间，呈"星空状"外观。

免疫组化：瘤细胞表达全B抗原，限制性轻链表达，SIg+。

2.T细胞恶性淋巴瘤

（1）低度恶性的T细胞源性恶性淋巴瘤：

1）T小淋巴细胞型淋巴瘤/白血病：T小淋巴细胞型淋巴瘤/白血病临床表现全身淋巴结长大，肝脾肿大，几乎所有病例均伴发白血病。

病理：淋巴结结构破坏，近似成熟的小淋巴细胞浸润。瘤细胞胞浆少，淡染。核多呈圆形，部分有扭曲，核仁1个或不明显，核分裂少。

免疫组化：多数为TH型（$CD4^+$），少数为TS型（$CD8^+$）。

2）血管免疫母细胞淋巴结病样T细胞淋巴瘤：血管免疫母细胞淋巴结病样T细胞淋巴瘤（argiommunoblastic lymphodenopathy like T-cell lymphoma）易发于老年男性。临床表现全身淋巴结肿大伴肝脾肿大、发热、皮疹、衰竭、多克隆高球蛋白血症、自身免疫性溶血性贫血等。病情发展快，平均存活10个月。

病理：淋巴结结构破坏，中等大小瘤细胞弥漫浸润。免疫母细胞成团分布，胞浆丰富透明。核圆，核膜清楚，有1～2个核仁居中央。有的免疫母细胞胞浆嗜碱性，似B免疫母细胞形态。核分裂多见。毛细血管后静脉树枝状增生。另可见浆细胞、组织细胞、嗜碱细胞等（图6-5-19）。

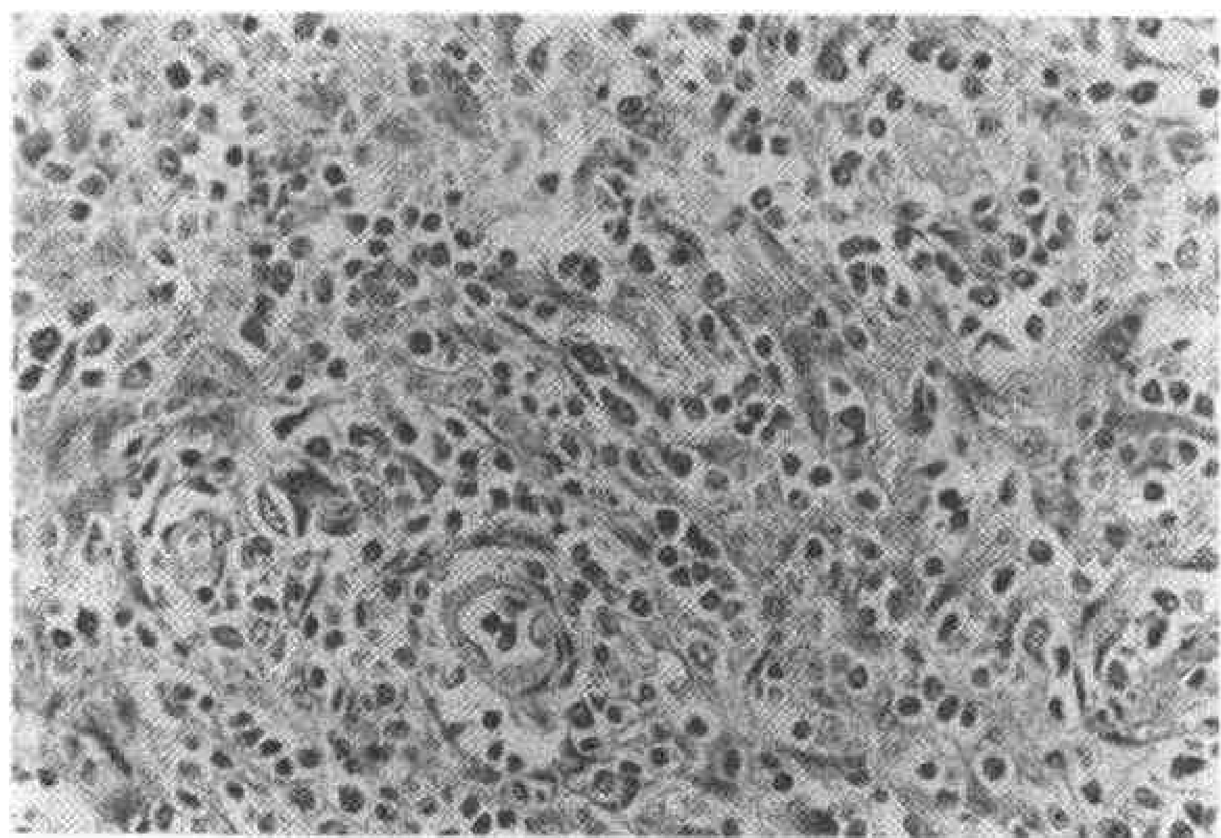


图6-5-19 血管免疫母细胞淋巴结病样T细胞淋巴瘤
肿瘤细胞胞浆丰富透明，核圆，核膜清楚，1～2个核仁居中，毛细血管后静脉增生

3）蕈样霉菌病：蕈样霉菌病（mycosis fungoides）男多于女，多侵犯皮肤和口腔粘膜。病损似湿疹、苔藓状或环状、马蹄形斑块。

病理：真皮及其附近小淋巴细胞浸润，并向表皮细胞间浸润累及毛囊上皮。瘤细胞体积小，核形态不规则，有扭曲、脑回状或多叶核形。染色质细，核膜薄，无明显核仁。肿瘤细胞浸润表皮，在表皮内形成 Pautrier 微脓肿。另可见免疫母细胞、

浆细胞、组织细胞和多核巨细胞等。

免疫组化：肿瘤细胞和 Pautrier 微脓肿中的细胞显示 T 细胞标记。

(2) 高度恶性的 T 细胞源性恶性淋巴瘤：

1) NK/T 细胞淋巴瘤：NK/T 细胞淋巴瘤推测起源于 NK 细胞系的恶性淋巴瘤，又称为血管中心性淋巴瘤。常发生于中线部位，故又称为中线恶网。这种淋巴瘤常见于我国和其他亚洲国家，很少见于欧美国家。该型淋巴瘤好发于结外，常累及腭部、皮肤、软组织、胃肠道和睾丸，与 EB 病毒感染有密切关系。该型肿瘤在口腔颌面部常发生于腭部，好发于 40 岁以后，男性多见，临床表现多以腭部溃疡、恶臭，重者硬腭、鼻中隔穿孔，并可向全身扩散。为口腔颌面部发生频率较高的肿瘤之一。本型淋巴瘤在华西医科大学口腔医院统计资料中占口腔颌面部 T 细胞源性肿瘤的 53.84%(14/26)。

病理：肿瘤的病理学表现有多样性，其基本病变是在凝固性坏死和多种炎细胞混合浸润的背景上，肿瘤性淋巴细胞弥漫性分布。肿瘤细胞由不典型的小、中等和大淋巴细胞组成，这些细胞常侵犯血管，可致血管腔狭窄或阻塞及不同程度的血管破坏和组织坏死。肿瘤细胞常侵入上皮层，出现嗜上皮现象。由于取活检常取到炎症坏死组织，造成病理诊断困难，常需反复取材才能确诊。

免疫组化：肿瘤细胞表达 CD45RO、CD56 (图 6-5-20)。

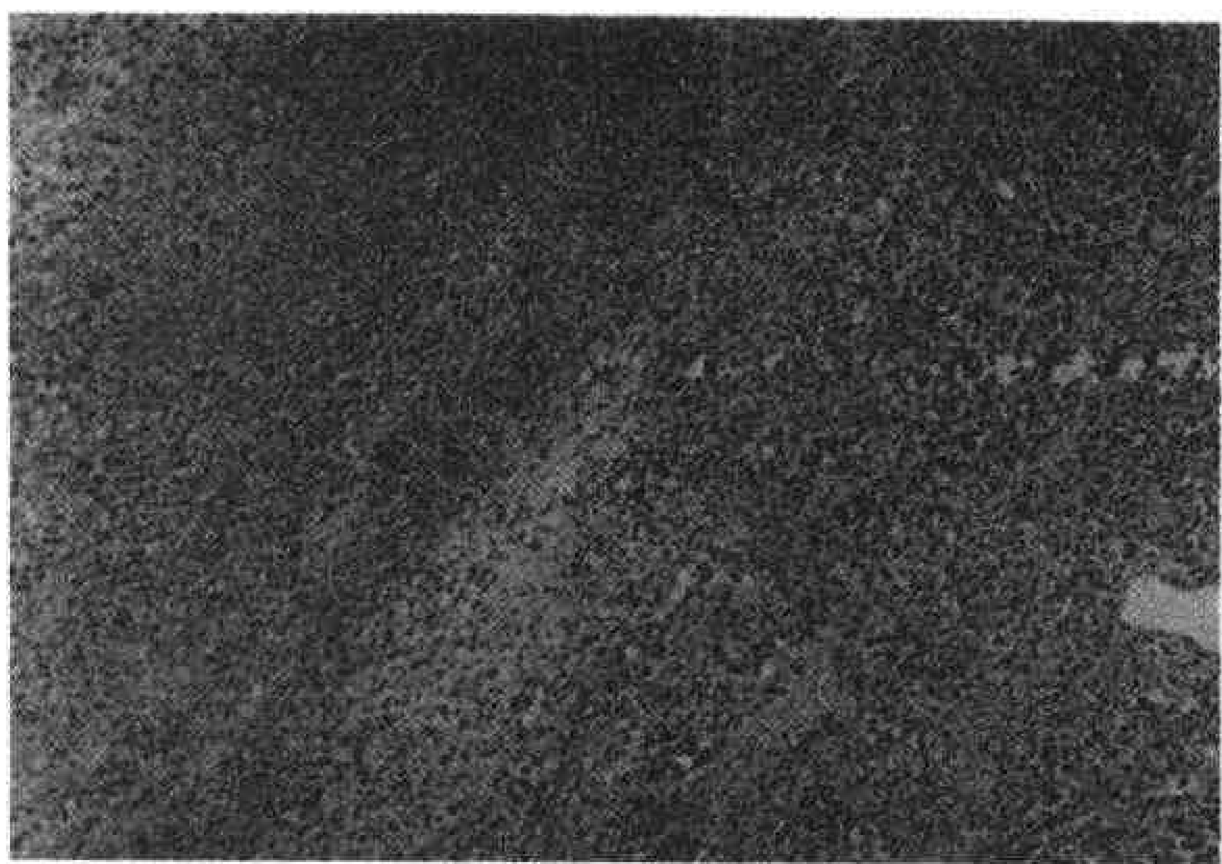


图 6-5-20　NK/T 细胞淋巴瘤
在大片坏死组织背景上（左），可见异形的肿瘤细胞（右）

2) 多形性 T 细胞淋巴瘤：多形性 T 细胞淋巴瘤 (polymorphic T-cell lymphoma) 多发于老年男性，以颈部和面周淋巴结肿大最为常见。病情发展快，预后差，易侵犯肝脾与内脏结外侵犯扁桃体、鼻咽部。一般存活 9～20 个月。

病理：早期肿瘤细胞从 T 区向周围弥漫扩展，淋巴结滤泡部分残余，随病情发展，淋巴结结构完全破坏。肿瘤细胞胞浆中等量，淡染或透明。核大小形态各异，可呈分叶、扭曲、脑回状，甚至可见畸形巨核，核膜薄，染色质细，核仁多少不一。小血管增生明显，核分裂易见。

免疫组化：常显示全 T 抗原或 CD4、CD8 阳性。

3) T 淋巴母细胞性淋巴瘤：T 淋巴母细胞性淋巴瘤 (T lymphoblastic lymphoma) 易发于儿童和青少年，男性多于女性。常伴发 T 细胞急性淋巴细胞白血病，病情发展快，预后差，平均存活 8 个月。

病理：淋巴结结构破坏，瘤细胞均匀分布，彼此不粘附。体积中等偏小，胞浆少淡染，核圆或卵圆，核膜薄，染色质细如尘。核分裂多见，核可有扭曲、脑回状。小血管增生明显，内皮肿胀，瘤细胞常浸润包膜及包膜外脂肪组织。

免疫组化：CD12 和 TdT 标记阳性。

4) T 免疫母细胞性淋巴瘤：T 免疫母细胞性淋巴瘤 (T-immunoblastic lymphoma) 多发生在 40

岁以上，女性多于男性。常有发热、盗汗、体重下降等全身症状。可广泛扩散，侵犯骨髓、肝、脾、纵隔等，预后很差。

病理：淋巴结结构破坏，瘤细胞比 B 免疫母细胞淋巴瘤瘤细胞小，核直径在 1～12μm，核圆形或不规则，部分呈扭曲或脑回状，核膜薄，染色质细，核仁小，略嗜酸性，2～3 个。瘤细胞胞浆丰富，透明。

免疫组化：肿瘤细胞表达 T 细胞抗原。

恶性淋巴瘤的分类发展很快，不断有新的认识和命名出现。诸如大细胞间变性淋巴瘤、富于 T 细胞的大 B 细胞淋巴瘤、皮下脂膜炎样 T 细胞淋巴瘤等，因口腔颌面部罕见及篇幅有限，这里恕不介绍。

三、颈部淋巴结转移癌

颈部淋巴结转移癌绝大多数来自鼻咽癌、口腔癌，其次是来自甲状腺癌、肺癌以及头颈皮肤及其附件癌，少数来自胃肠道及前列腺、卵巢等处。尤其是舌根、咽喉部、甲状腺等部位的癌。据统计约 50% 的鼻咽癌，30% 舌根部癌，33% 扁桃体癌，23% 甲状腺癌，17% 喉癌，10% 口底癌以颈淋巴结转移为首发临床症状。约 3%～4% 颈部转移癌经临床检查和淋巴结活检难以确定原发灶。

转移癌的类型以鳞癌多见，多来自口腔、鼻窦、咽、喉以及头面部皮肤；低分化癌主要来自鼻咽部，少数来自舌根、梨状窝；腺癌则以甲状腺癌多见，其次是涎腺、肺和消化道癌；恶性黑色素瘤则多来自头面部皮肤、口腔粘膜、眼部和鼻腔。

转移癌一般循淋巴引流方向进行转移。如鼻咽癌，常转移到乳突下淋巴结，颈内静脉中区的淋巴结；软腭、扁桃体及舌根部癌，常转移至下颌角下方淋巴结；二腹肌和颌下淋巴结的转移癌多来自上颌窦、鼻前庭和口腔癌；喉癌、甲状腺癌以及头枕部皮肤癌常转移至副神经区和斜方肌前淋巴结等。

临床医生和病理医生对于各种肿瘤的好发部位、年龄、性别、临床表现和淋巴结引流区域的了解是寻找原发灶的基础。对于颈部淋巴结肿大，无炎症症状，经抗炎治疗无效者，应详细询问病史，仔细检查引流区器官。转移癌分化愈低，其原发灶愈难确定，应结合查体、X 光、CT、同位素扫描、内镜以及活检的病理形态、免疫组化染色、原位杂交检测 EB 病毒编码的小分子 RNA，对原发灶的确定有很大帮助。

第五节 囊 肿

（一）表皮囊肿

表皮囊肿（epidermal cyst）可发生于任何部位，但以面颈部皮肤多见。单发或多发。表现无痛性包块缓慢长大，直径 1～5cm。囊肿圆形，囊腔内充满豆渣样物。镜下见囊壁纤维环绕，腔面衬以复层鳞状上皮，囊腔内环层状角质。囊肿破裂，囊内容物溢出可引起邻近组织异物反应。

（二）皮样囊肿

皮样囊肿（dermoid cyst）常发生于口底、颌面部皮肤。囊肿通常为圆形，触之有揉面感，囊内充以皮脂样和角质样物质，似牙膏状。镜下见囊壁内衬复层鳞状上皮，纤维囊壁组织内可见毛发、毛囊、皮脂腺和汗腺。囊肿破裂可致异物肉芽肿性炎症。

（三）鳃裂囊肿

鳃裂囊肿（branchial cleft cyst）又称淋巴上皮囊肿（lympho epithelial cyst）。多见于青春期，最常发生部位是胸锁乳突肌上 1/3 处，即下颌角附近，临床表现为颈侧包块缓慢长大，无症状。囊内含棕色清亮液或胶样粘液样物。镜下见囊壁衬里为复层鳞状上皮或假复层纤毛柱状上皮或二者兼有，纤维囊壁内含丰富的淋巴样组织，甚至形成淋巴滤泡。

关于鳃裂囊肿的组织发生尚存在不同意见。一般认为来自鳃裂或咽囊的上皮剩余。推测位于下颌角以上和腮腺者为第一鳃裂来源；位于肩胛舌骨肌水平以上者多为第二鳃裂来源；位于颈根区者多为第三、四鳃裂来源。但也有认为来自胚胎发育时陷入颈淋巴结的涎腺上皮囊变而来，故又称之为淋巴上皮囊肿。

（四）甲状舌管囊肿

甲状舌管囊肿（thyroglosal tract cyst）是由甲状舌管残余发生的囊肿，常见于儿童和青少年。当胚胎发育 4～6 周时舌盲孔处的口腔粘膜向甲状软骨延伸形成甲状舌管，即发生甲状腺的始基，甲状腺发育完成之后此管若不消失，残留上皮，则可能发生甲状舌管囊肿或甲状舌管瘘。

甲状舌管囊肿可发生在舌盲孔与甲状腺之间，即导管经过的任何部位。以舌骨平面最常见。囊肿与舌骨相连，常随吞咽上下活动。囊肿一般较小，囊内容物为蛋清样物，若继发感染则为脓性。镜下见上皮衬里可以为复层鳞状上皮或假复层纤毛柱状上皮或二者兼有，纤维囊壁内可见丰富的血管和甲状腺滤泡。

（何志秀）

参考文献

1. 李维华．在病理诊断中需正确处理的几个问题．诊断病理学杂志，1994，1:65
2. 刘彤华．怎样做好病理诊断工作．诊断病理学杂志，1994，1:3
3. 朱梅刚．科学的观察常规切片，提高病理诊断水平．诊断病理学杂志，1994，1:132
4. 吴奇光主编．口腔组织病理学．第3版．北京：人民卫生出版，1996．118
5. 李秉奇主编．实用口腔粘膜病学．成都：四川科学技术出版社，1987．78、131、176、195
6. 陈锡唐，刘季和，丘丙素等．实用皮肤组织病理学．北京：人民卫生出版社，1987．182、352、455
7. 陈忠年、郭慕依主编．实用外科病理学．上海：上海医科大学出版社，1997．1
8. 周志瑜、卢勇、吴兰雁等．口腔颌面部淀粉样变性病的临床病理研究．中华口腔医学杂志，1998，33 (5):282
9. 陈斌，陈小华．口腔粘膜良性淋巴组织增生症的病理和免疫组化分析．口腔医学纵横，1998，14 (2):99～101
10. 唐杰清、朱兆通等．335例口腔粘膜下纤维性变的临床分析．华西口腔医学杂志，1993，11 (2):130
11. 夏雨禾、卢勇、廖小宜等．颊粘膜鳞状细胞癌的预后：临床及病理多因素统计分析．口腔颌面外科学杂志，1996，6 (2):88
12. 夏雨禾、廖小宜、卢勇等．颊粘膜鳞状细胞癌的淋巴结转移：临床及病理多因素统计分析．口腔颌面外科学杂志，1997，7 (2):79
13. 卢勇、周志瑜、雷荀灌等．颌面骨纤维骨病变的分类浅见．口腔颌面外科杂志，1992，2 (3):17
14. 卢勇、周志瑜、何志秀等．颌面骨纤维骨病变——272例临床病理研究，华西口腔医学杂志，1995，13 (1):32
15. 卢勇、周志瑜、雷荀灌等．117例颌面骨骨纤维异常增殖症的诊断分析．上海口腔医学，1993，2 (4):196
16. 雷荀灌、卢勇、周志瑜等．颌面骨纤维骨病变的X线分析研究．华西口腔医学杂志，1995，13 (1):36
17. 卢勇、宣鸣、王昌美等．821例牙源性肿瘤及相关统计分析．口腔颌面外科杂志，1996，6 (1):8
18. 周志瑜．330例牙源性肿瘤的临床病理观察．华西口腔医学杂志，1986，4 (1):25
19. 刘瑷如，刘桢 邵坚．牙源性钙化上皮瘤——9例临床病理观察．中华口腔医学杂志，1983，(1):19～21
20. 廖小宜、周志瑜．牙源性钙化囊肿（附15例报告）．华西口腔医学杂志，1986，4 (3):186
21. 卢勇、周志瑜、王虎等．50例牙源性粘液瘤临床、X线、病理初步分析．华西口腔医学杂志，1994，12 (增刊):64
22. 卢勇、周志瑜、雷荀灌等．15例良性牙骨质母细胞瘤的临床、X线和病理三结合分析．口腔颌面外科杂志，1992，2 (1):8
23. 周志瑜、卢勇．恶性造釉细胞瘤和造釉细胞癌的病理学研究．中华口腔医学杂志，1997，32:169
24. 卢勇、吴兰雁、高田隆等．恶性牙源性钙化囊肿（牙源性影细胞瘤）——附5例报告．中华口腔医学杂志，1999
25. 俞光岩．涎腺疾病．北京：北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社，1994．111、103
26. 卢勇，吴兰雁，何志秀等．腮腺包块688例术中快速冰冻切片诊断的评估．华西口腔医学杂志，1995，13 (3):179
27. 周志瑜，董朝庭．几种涎腺肿瘤的针吸细胞学诊断．华西口腔医学杂志，1987，5 (2):122
28. 周志瑜，吴兰雁．涎腺恶性多形性腺瘤的病理类型．华西口腔医学杂志，1993，11 (1):41
29. 吴兰雁，周志瑜．良恶性多形性腺瘤的鉴别及预后的探讨．1992，10 (2):86
30. 周志瑜，杨光华．涎腺上皮-肌上皮癌临床病理和免疫组化研究．华西口腔医学杂志，1990，25 (6):356
31. 吴兰雁，周志瑜，卢勇等．涎腺恶性淋巴上皮病损的临床病理研究．华西口腔医学杂志，1996，14 (1):13
32. 何志秀，陈列，王虎等．唇腺活检诊断Sjögren综合征——附224例唇腺组织学观察．华西医学，1995，10 (4):383
33. 周志瑜．腺样囊性癌的病理分型及与临床的关系（附180例报告）．华西口腔医学杂志，1985，3 (1):19
34. 周志瑜、戴霞飞．坏死性涎腺化生一例．华西口腔医学杂志，1987，5 (4):275
35. 杨洁、周志瑜．涎腺肌上皮瘤和肌上皮癌的超微结构．口腔医学纵横杂志，1994，10 (4):201
36. 陈文杰、陈树辉主编．造血系统疾病临床病理学．北京医科大学、协和医科大学联合出版社，1997．1226、1727
37. 朱茜如、周志瑜．口腔粘膜恶性雀斑样痣．临床口腔

医学杂志，1990，6(2):101
38. 朱增雄、许越香、许良中 恶性淋巴瘤国际新分类中的新类型（ ）. 诊断病理学杂志，1998，5(1):1
39. 朱增雄、许越香 许良中. 恶性淋巴瘤国际新分类中的新类型（ ）. 诊断病理学杂志，1998，5(2):68
40 Cawson RA, Odell EW. Oral Pathology. 2nd ed. Edinburgh, New York, Churchill. 1998
41. Sciulla JJ. Oral leukoplakia. Critical reviews in oral Biology and Medicine, 1995, 6:147
42 Silvermans S, Gorsky M, Lozada F. Oral leukoplakia and malignant transformation. A follow-up study of 257 patients. Cancer, 1984, 53:563
43 Mashleng A, Feldman LJ. Clinical criteria for identifying early oral and oropharyngeal carcinoma: erythroplasia revisited. American J of Surgery. 1988, 156:273
44. Voute ABE, de Jong WFB, Schulten EAJM. Possible premalignant character of oral lichen planus; the Aonsterdam experience. J oral Patho Med, 1992, 21:326
45. Fotos P G, Finkelstein MW. Discoid lupus erythematous of the lip and face. J Oral Maxillofac Surg, 1992, 50:642
46. Mendelsohn SS, Filed EA, Woolgar J. Sarcoma of the tongue. Clinical and Experimental Dermatology, 1992, 17:47
47. Halme L, Meurman JH, Laine P et al. Oral findings in patients with active or inactive Crohn's disease. Oral Surg Oral Med Oral pathol, 1993, 75:175
48. Zimmer WM, Rogers RS, Reeve CM, et al. Orafacial manifestations of Melkersson-Rosenthal syndrome. A study of 42 patients and review of 220 cases from the literature. Oral Surg Oral med Oral patbol, 1992, 74:610
49. Reinish EI, Raviv M, Srolovitz H, et al. Tongue, Primary amyloidosis and multiple myeloma. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1994, 77:121
50. Speight PM, Farthing PM, Bouquat JE. The pathology of oral cancer and precancer. Curent Diagnostic pathology, 1996, 3:165~176
51. Pindborg JJ, Reichart PA, Smith CJ. Histological Typing of Cancer and Precancer of the Oral Mucosa. 2nd ed. Berlin: Springer-Verlay. 1997
52. Bryne M, Koppang HS, Liueng R, et al. New malignancy grading is a better prognosis indicator than Broders grading in oral squamous cell carcinomas. J Oral Pathal Med, 1989, 18:432
53. Bryne M, Kopping HS, Lilleng R, et al. malignancy grading of the deep invasive margines of oral squamous cell carcinomas has high pregnostic value. J Pathol, 1992, 166:375
54. Schwartz RA. verrucous Carcinoma of the skin and mucosa. Journal of American Academy of Dermotology. 1995, 32:1
55. Slootweg PJ, Miller H. Javenile ossifying fibroma, Report of four cases. J Cranio-Max-fac Surg. 1990, 18:1250
56. Slootweg PJ, Miller H. Differential diagnosis of fibrosseous jaw lessions. J Cranio-Max fac Surg, 1990. 18
57. Kramer IRH, Pindborg JJ, Shear M. Histological typing of odontogenic tumour. Geneva: World Health Organization, 1992
58. Pindborg JI, Kramer IKH, Torloni H. Histological typing of odontogenic tumor, jaw, cysts and allied lesions. Geneva: World Health Organization, 1971
59. Yong Lu, MingXuan, Changmei Wang, et al. Odontogenic tumors A demographic study of 759 cases in a Chinese population. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol Endod, 1998, 86:707
60. Gardner DG. Some curent concepts on the pathology of ameloblastomas. Oral Surg Oral Med Oral pathol, 1992, 82:660
61. Arubenheimer EJ, Van Hearder WF, Woffke CE. Infrequent clinipathological findings in 108 ameloblastomas. J of Oral Pathol and Med, 1995, 24:227
62. Nastri AI, Wiesenfield, Radden BG: Maxillary ameloblastoma: a retrospective study of 13 cases. British J of oral and Maxillofacial Surg, 1995, 33:28
63. Mafty SK, Gerard NO, Farish SE, et al. Peripheral ameloblastoma: a clinical and histologic study of 11 cases. J of Oral and Maxillofacial Surg, 1991, 49:970; discussion 974
64. Ashman SG, Corio RL, Fisel DW, et al. desmoplastic ameloblastoma. Oral Surg Oral Med Oral pathol, 1993, 75:479
65. Pindborg JJ, Vedtofte P, Reilbel J, et al. The calcifying epithelial odontogenic tumour. A review of recent literature and repot of a case. APNIS, Suplementum, 1991, 23:152
66. Hicks MJ, Flaitzl CM, Wang ME et al. Clear cell variant of calcifying epithelial odontogenic tumour: Case report and review of the literature. Head and Neck, 1994, 16:272
67. Baden E, Doyle J, Mesa M, et al. Squamous odontogenic tumour. Report of three cases including the first extraosseous case. Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology, 1993, 75:733

68. Hong SP, Ellis GL, Hartman KS. Carcifying odontogenic cyst. A review of ninety-two cases with reevaluation of their mature as cysts or neoplasms, the nature of ghost cells and subclassification. Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology, 1991, 72:56

69. Philipsen HP, Reichart PA, Zhang KH et al. Adenomatoid odontogenic tumour: biology profile based on 499 cases. J of Oral Pathol and Med, 1991, 20:149

70. Leitoun IM, Dhanrajani PJ, Masodomi HA. Adenomatoid odontogenic tumour arising in a calcifying odontogmic cyst. J of Oral and Maxillofacial Surg, 1996, 54:634

71. Tanaka N, Iwaki Ⅱ, Yamada T et al. Carcinoma after enucleation of a calcifying odontogenic cyst: A case report. J of Oral and Maxillofacial Surg, 1993, 5:75

72. Alcalde RE, Sasaki A, Misaki M et al. odontogenic ghost cell carcinoma: report of a case and review of the literature. J of Maxillofacial Surg, 1996, 54:108

73. G. Seifert. Histological typing of salivary gland tumours. 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag. 1991

74. Heller KS, Attic JN, Dubner S. Accuracy of frozen section inthe evaluation of salivary tumors. Am J Surg, 1993, 166 (4):424

75. Batsakis JG. Staging of Salivary gland neoplasms: role of histopathologic and mole-cular factors. Am J Surg, 1994, 168:386

76. Phillips PP, Olsen KD. Recurrent pleomorphic adenoma of the paratid gland: report of 126 cases and a review of the literature. Ann Otol Rhinol Laryngol, 1995, 104 (2):100

77. Seifert G. Classification and differential diagnosis of clear and basal cell tumours of the salivary glands. Semin Diagn Pathol, 1996, 13 (2):95

78. Takai Y, Dardick I. Mackay A, et al. Diagnostic criteria for neoplastic myoepithelial cells in pleomorphic adenomas and myoepitheliomas. Immunocytochemical detection of muscle-specific actin, cytokeratin 14, vimentin, and glial fibrillary acidic protein. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 1995, 79 (3):330

79. Thompson LD, Wenig BM, Ellis GL. Oncocytomas of the submandibular gland, a series of 22 cases and a review of the literature Cancer, 1996, 78 (11):2281

80. Plambeck-K, Friedrich-RE, Hellner-D, Donath-K, et al. ucoepidermoid carcinoma of the salivary glands, Clinical data and follow-up of 52 cases J Cancer Res Clin Oncol, 1996, 122 (3):177

81. Yamamoto Y, Saka T, Makimoto. et al. Histological changes during progression of adenoid cystic carcinoma. J Laryngol Otol, 1992, 106 (11):1016

82. Eibling DE, Johnson JT, McCoy JP, et al. Flow cytometric evaluation of adenoid cystic carcinoma: correlation with histologic subtype and survival. Am J Surg. 1991, 162 (4):367

83. Kemp BL, Batsakis JG, el-Naggar AK, et al: Terminal duct adenocarcinomas of the parotid gland. J Largngol Otol, 1995, 109 (5):466

84. Slootweg PJ. Low-grade adenocarcinoma of the oral cavity: polymophous or papillary. J Oral Pathol Med, 1993, 22 (7):327

85. Auclair PL, Ellis GL. Atypical features in salivary gland mixed tumors: their relationship to malignant transformation. Mod Pathol, 1996, 9 (6):652

86. Michal M, Sklova A, Simpson RH, et al. Clear cell malignant myoepithelioma of the salivary glanda. Histopathology, 1996, 28 (4):309

87. Foss RD, Ellis GL, Auclair PL. Salivary gland cystadenocarcinoma. A clinical pathological study of 57 cases. Am J Surg Pathol, 1996, 20 (12):1440

88. Lewis JE, Mclrinney BC, Weiland LH, et al. Salivary duct carcinoma: clinicopathologic and immunohistochemical review of 26 cases. Cancer, 1996, 77 (2):223

89. Wolvlus, Van Oler Valk P, Van Der Wal JE. Primary non Hodgkin's lymphoma of the salivary glands: An analysis of 22 cases. J Oral Pathol Med, 1996, 25 (4):177

90. Jordan RL, Speight PM. Lymphoma in Sjogren's Syndrome: From histopathology to molecular pathology. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1996, 81 (3):308

91. Lever WF. Histopathology of the skin 7th ed. J. B. Lippincott company. 1990, 248, 622

第七篇

CHINESE STOMATOLOGY

口腔微生物学

主编 刘 正

作者 刘 正 刘天佳 胡 涛 章锦才
李德懿 肖晓蓉

第一章　口腔正常菌丛和口腔生态系

第一节　口腔正常菌丛的建立和演化

在人类的一生中与多种多样的细菌相接触，在人体的各种表面和胃肠道中约含 10^{14}种原核生物的和真核生物的微生物细胞，其中绝大部分为细菌，据粗略统计约 700 多个菌属，细菌在人体各表面的密度不同，在皮肤表面约为 10^3 细胞/cm^2，唾液中约 $10^7 \sim 10^8$/ml，而在牙菌斑中则可达 10^{11}细胞/g。寄居于人体各特殊部位或表面的微生物群被称为正常菌丛（normal micro flora）或称固有菌丛（indigenous microflora）。在生物学中宿主与其寄居的菌丛之间有三种不同方式的关系即共生（symbiosis）、抗生（antibiosis）和两栖（amphibiosis）。宿主和寄居菌丛中的细菌均可从相互关系中得益者称共生，典型的范例为在反刍动物胃肠道内的共生，反刍动物必需纤维素（cellulose）维持生活，但缺乏能降解纤维素的酶，而其肠道菌丛中的一种细菌能产生这种酶，能将纤维素裂解成为宿主能吸收的残片，供给宿主营养；宿主给细菌的回报为提供合适的温度、水和营养物质的生存环境。宿主与细菌间的相互依赖使这个共生关系极稳定。宿主与其寄居的细菌之间相互对抗者称抗生，抗生关系无论对宿主或对细菌均是很不稳定的，也不能持久地存在。当宿主的防御系统如抗体、吞噬细胞等的威力胜过细菌的毒力时或细菌的毒力不足以抵抗宿主防御能力时，细菌被消灭；反之，由于病原菌的毒力使宿主死亡，则同时病原菌本身也灭亡，除非它们通过某些途径趋向另一个宿主，如果病原菌散播在一个宿主群体中导致群体中多数量的死亡时，病原菌也趋向死亡。宿主及其寄居的菌丛生存于一个彼此稳定的平衡状态中称为两栖，"Amphibiosis"这个名词是 Rosebury T 于 1962 年在研究人类与固有菌丛关系中首先提出，以形容一种中间状态（intermediate），在这个状态中大多数细菌与其宿主之间呈动态的平衡。口腔菌丛与宿主多为两栖的关系。

口腔中的细菌能精明地估算周围环境中其赖以生存的营养物质的多寡，并且能调整其需要以适应高度多样化的环境，此外，还需具有对宿主防御机制一定的抵抗性才能在口腔中存活。细菌在口腔各种表面（粘膜上皮组织、牙齿、舌、龈）上的生存决非某个单独细菌的行为而是必须具有一个使细菌乐于生存的实体即生物膜（biofilm）。只要环境中有足够的食物时细菌就能形成生物膜，生物膜广泛地存在于天然的环境中，大环境可包括岩石、江河。小环境可包括心脏瓣膜和肠、膀胱、口腔粘膜上皮的表面、牙、牙科修复体、种植体以及人工关节等。生物膜起着浓缩营养物质，节制细菌的代谢活性，保护细菌抵抗口腔苛刻环境的作用。

最先定植的菌种为先锋菌，先锋菌定植后对所居的环境进行修饰，为以后的定植细菌创造条件，使之能生存于新的环境中。生物学家将生物体（包括细菌）栖息在一个变化环境中的过程称之为生态连续（ecological succession）。这个过程在小生境（niches）中继续演化就可组成一个多种多样复杂的细菌群体，亦可称之为菌群或菌丛（flora），当菌丛中菌属数量和组成比不呈现明显改变时，则细菌群体与环境之间渐趋向稳定的动态平衡关系，直到环境中另一个干扰出现时为止。处于这种状态下的细菌群体的社会，被称之为极期群落（climax community）。周围环境中的各种温度、氧张力以及可利用食物的供给，菌丛各成员对食物的竞争均可影响这个平衡，经过干扰后接踵而来的是另一个具有不同特性的新的平衡的建立。生态连续为口腔微生物学中的重要概念，生态连续最典型的范例就是牙菌斑形成和发育的过程。

一般，人类体内正常菌丛的建立和演化是按照在自然环境中生态过程的广泛原则进行的，例如动物区系和植物区系的发展起于原始的荒岛上，而人体内细菌的定殖起始于胎儿离开子宫，在子宫体内生存的正常胎儿是无菌的，分娩时经过母亲的产道和出生后与亲属和监护人的密切接触中，即可获得细菌，在初出几小时的新生儿口腔中即可发现乳杆

菌、念珠菌和链球菌，有人发现在婴儿口腔中分离出的唾液链球菌的血清型与其母亲口腔中唾液链球菌的血清型是一致的，此为由母亲唾液传递细菌给婴儿的证据。随着对婴儿的喂养和看护，更多的细菌可进入婴儿口腔中，其中主要的菌属为需氧和兼性厌氧菌，链球菌约占可培养菌90%。乳牙萌出后对牙齿表面有亲和力的血链球菌和变形链球菌先后定植于牙表面的生物膜上，以后口腔菌丛的成份发展到比较复杂的状况，如肺炎球菌、溶血性链球菌以及少数革兰阴性厌氧菌如类杆菌、棒状杆菌、纤毛菌属加入其中，口腔菌系遂成立。儿童6～7岁后乳恒牙开始交替，恒牙萌出时牙龈和牙齿间龈沟的形成，均使厌氧菌在菌丛中的比例上升。以后，牙齿和牙龈的疾病以致成人后部分牙齿的缺失可导使某些与牙表面有粘附作用的细菌数量减少，老年无牙者口腔中血链菌和变链菌几乎不存在，当戴上局部义齿或全口义齿时，上述的各类菌属又重新定植其上再建菌丛。总之，在人的一生中随着年龄的增长，口腔局部组织结构的变化、全身系统性疾病、饮食营养状况等均为口腔正常菌丛演化的参数。

正常菌丛与其宿主呈共栖的关系，他们彼此之间保持着动力的平衡状态（dynamic equilibrium）。这种状态对维护宿主健康十分重要，因为正常菌丛对宿主起着有益和有害的双重作用，其作用的转换取决于它们与宿主共栖的平衡状态是保持抑制或被干扰或破坏，当平衡状态保持时，作为人体非特异性免疫因素之一的正常菌丛可以对外来细菌起颉抗作用，是人体抵御外来微生物的生物屏障，他们和作为抵御外源性细菌侵袭时健康皮肤粘膜所起的物理屏障，起杀菌作用的唾液、泪液、乳汁所起的化学屏障，为保护人体的三大要素。因此，早在19世纪中叶著名的法国微生物学家巴斯德就曾提出正常菌丛对人类的生命是重要的。一旦这个平衡被干扰如放射线照射、抗生素长期服用，激素的过量使用均可导致菌群失调，为平时有益于宿主的菌群提供了有害作用的机会，原来无致病力或毒力很弱的常居菌遂成为机会致病菌而引起内源性的感染。

第二节 口腔生态系及其决定因素

口腔中正常菌丛之间及其与宿主之间的相互依赖和相互制约的作用称口腔生态系（oral ecosystem）。居住在口腔内的正常菌丛（固有菌丛）以不同的比例分布于口腔各部位，根据正常菌丛的分布和藉助于生理学和形态学的判辨可将口腔划分为4个主要的生态系即颊粘膜上皮、龈上牙表面、龈下牙表面和龈沟上皮表面。每个生态系有其特殊的生态决定因素，不同的菌丛寄居其中，颊粘膜上皮以G^+微需氧的链球菌占优势，最多者为轻链菌，其次为血链球菌和唾液链球菌，由于颊粘膜较光滑，加之上皮生理性脱落和唾液的冲洗，少见其他细菌，有时偶尔可见到嗜血杆菌和酵母菌以及奈瑟菌。龈上牙表面沐浴在唾液中其上G^+兼性厌氧的链球菌占较大比例，G^+兼性厌氧的杆菌次之，G^+厌氧的球菌和杆菌更次之，有少量的G^-厌氧的球菌和杆菌。龈下牙表面沐浴在含丰富营养物质的龈沟液中有利于厌氧菌的生存，G^+厌氧的球菌、杆菌和纤毛菌的数量居首位，其次为G^+兼性厌氧的球菌、杆菌和纤毛菌，再次为G^+兼性厌氧球菌，有少量G^-厌氧的球菌、杆菌和纤毛菌。龈沟上皮表面以G^+兼性厌氧球菌较多，其次分别为G^+厌氧杆菌、G^-厌氧杆菌、G^+兼性厌氧杆菌、G^+兼性厌氧球菌，偶尔可见螺旋体。

口腔中有许多生态系的小生境（niches），每个小生境中均具有倾向于选择某些细菌定植的因素，即生态系的决定因素，这些因素可概括为三大类：物理化学因素（包括细菌定植可利用的表面）、细菌因素、宿主因素、口腔卫生和饮食习惯，前三个因素不属于宿主有意识的控制，而第四个因素为人们可以调节控制的因素。

（一）物理化学因素

包括环境中的物理化学特征如温度、pH、氧张力、可利用的营养物质等。

1. 温度　口腔中平均的温度是比较恒定于37℃左右，但在人们摄取冷饮或热食时可出现较大的升温或降温，在局部地区如粘膜表面、牙冠上呈现明显的温差，但这均为短暂时间内出现的温度变化，口腔菌丛能经受这种短时间内的温度变化。一般，按照微生物在不同温度范围内生长而将微生物分为三类：

（1）嗜冷微生物（psychrophilic microorganism）为在25℃以下的生长的微生物。

（2）嗜热微生物（thermophilic microorganism）

为在45℃以上能生长的微生物。

(3) 嗜温微生物 (mesophilic microorganism) 为在25℃～37℃中适宜生长的微生物。自然界中大多数微生物均属这类。口腔微生物群亦属此类。

2. 环境中的pH 亦即细菌所处环境中H^+的浓度。大多数口腔细菌在pH 7左右（中性值）生长得最好，而口腔内pH值约为5.0～8.0，恰在细菌适宜生存范围。口腔内整体的pH是通过唾液的缓冲系统和由唇、颊、舌的生理运动维持的。但某些情况下口腔中某个微环境中有时可出现pH明显的变化，一般有三个主要影响口腔内pH的因素：

(1) 进入口腔的食物，如含糖软饮料和其他含不同程度的酸性或碱性食物，尽管这些物质在口腔内存留的时间是短暂的，但他们能影响口腔pH。

(2) 口腔产酸菌发酵糖所产生的酸对牙菌斑有明显的影响，当牙菌斑暴露在可发酵糖后数分钟之内，局部即出现H^+浓度升高，如果频繁地摄取甜食，菌斑pH持续降低时则导致牙齿脱矿而引起龋齿。

(3) 唾液的缓冲能力：唾液为维持口腔中性pH的重要因素，唾液内具缓冲能力的系统有二，一为碳酸盐系统，一为磷酸盐系统，前者行使大部分缓冲功能，后者行使小部分缓冲功能。此外尚有一些碱性蛋白质和尿素等其他成分也对口腔pH的调节起作用。碳酸盐为刺激唾液中的重要缓冲系统，其缓冲能力随涎腺的活动性增加而增强，当唾液高流速时唾液中碳酸盐的液度可达60mM，足以中和口腔以及菌斑酸度。在唾液低流速时磷酸盐系统起作用，主要功能为维持唾液中钙、磷离子的饱和，在刺激唾液中其缓冲能力不大，而在未刺激唾液中其浓度峰可达10mM左右。此外唾液中含尿素，其浓度水平与血液中水平相近，菌斑中许多细菌均具有尿素酶活性，能将尿素转化为氨，从面使菌斑的酸度得到中和。

3. 氧张力 细菌的生长需要气体如氧和二氧化碳，其中氧更为重要，细菌体内的生物氧化作用是细菌代谢的能量来源。细菌得到能量的基质，亦即生物氧化的底物主要是糖类，通过糖的氧化所得到的能量以高能磷酸键（ADP、ATP）的形式储存起来，细菌可在有氧或无氧条件下进行生物氧化，以无机物为受体的生物氧化过程，称为呼吸，其中以游离O_2为受氢体者称需氧呼吸，以其他无机化合物如硝酸盐、硫酸盐为受氢体者称厌氧呼吸；以各种有机物为受氢体者称发酵，厌氧和发酵均需在无氧条件下进行。一般，可根据细菌对氧的敏感进行细菌分类：

(1) 绝对需氧菌 (obligate aerohes)：需氧作为受氢体（亦即电子受体），无氧就不能生长的细菌。

(2) 绝对厌氧菌 (obligate anaerohes)：在无氧环境中发酵生长，氧可抑制或杀灭的细菌。

(3) 兼性厌氧菌 (facultative anaerohes)：在合适的碳或其他能源存在时可在有氧或无氧中生长，亦即当环境中有氧存在时，他们可利用氧而生存，当环境中氧缺乏时，他们可靠厌氧发酵生存，其实其电子受体不是氧而是可利用的发酵底物。

(4) 耐氧厌氧菌 (aerotolerant anaerohes)：耐氧，但不利用氧进行代谢作用，也能在厌氧和需氧的两种环境中生存。

(5) 微嗜氧菌 (microaerophiles)：也称微需氧菌。这类细菌的生长需氧，但所需氧的浓度比正常低些，对需氧菌生长适合的浓度，对这类细菌抑制。口腔菌丛的主要成员为微需氧菌、兼性厌氧菌和厌氧菌。

在口腔各个部位上氧的浓度呈很大的差别，如舌背部和颊腭粘膜主要为有氧环境，化学性营养物质在这样的环境中可被氧化分解，从而支持依靠环境中物质氧化而摄取能量的需氧菌生长。在牙周袋内氧张力相当低，是个厌氧的环境，有利于依靠营养物质无氧酵解而摄取能量的厌氧菌生存。

口腔不同部位其氧化还原电势（Eh）(oxidation-reduction patential) 也不同，舌前部表面的氧张力为16.4%，后部表面为12.4%，上颌颊皱折为0.3%。健康龈沟的氧化还原电势约为+75mV，牙周袋则为-50mV，由此可见颊皱折和牙周袋为厌氧菌提供了合适的条件。从牙菌斑发育的过程中也可看到厌氧环境的逐步形成，初始发育的牙菌斑是以阳性的氧化还原电势为特征的，亦即是个需氧的环境，3～5天后由于菌斑中各种细菌的定植和生长，其氧化还原电势可降至零下而渐形成厌氧环境。Eh的降低是由于菌斑内兼性厌氧菌对氧的消耗和可利用的氧被细菌代谢产物还原。

4. 可利用的营养物质 口腔中的营养来源是多种多样的并且可提供广泛范围的各种有机成分以

支持细菌的生长，其中也包括那些在营养上比较讲究的菌属如龈下菌斑中的G^-厌氧菌属中的牙龈卟啉菌、二氧化碳噬纤维菌的生长需要血素，产黑色素普氏菌需要维生素K，齿垢螺旋体需要精胺。口腔中细菌对营养物质的利用与其所寄居的部位密切相关，如栖息在粘膜表面和龈上菌斑中的细菌均沐浴在唾液中，其营养依靠外源来的饮食和来自唾液的内源物质，唾液中的蛋白经酶的降解作用以糖和氨基酸两个主要形式供给细菌。龈下菌斑和牙周袋内的细菌沐浴在龈沟液中，龈沟液是由血浆衍生的炎症渗出液，故可给细菌供给丰富的内源性营养物质，同时宿主的牙周组织经由细菌的蛋白酶、胶原酶、脱氧核酸酶等裂解后的产物亦可为龈下菌斑细菌利用。

（二）细菌因素

口腔中的细菌在其利用环境中物质以外，必须具有某种程度上抵抗宿主防御系统的能力才能在口腔中定植，选择性粘附即为细菌定植的主要途径之一。细菌的粘附包涵两个内容，一为细菌对口腔各组织表面的粘附，一为细菌间的粘附。

1. 细菌对口腔各组织表面的粘附 一般，口腔中的细菌藉助于生理性力——Van der wall force的吸引对粘膜或牙表面呈松散地附着，这种力量不足以使细菌定植其上，又由于细菌和宿主各部位的表面均带负电荷而使之相互排斥，故细菌常位于距表面约10nm处而不能直接附着于表面上，但细菌表面的一些附属装置如菌毛、缴等具有植物血凝素样或疏水特性，能在细菌和宿主表面之间形成氢键或疏水键而将两者联结起来，细菌才对所寄居的表面有亲和力。某些特殊的细菌喜欢在特殊的表面而呈现选择性粘附，如血链菌和变链菌多定植在牙硬组织的表面而唾链菌则多寄居在上皮表面。对于细菌对口腔组织粘附的高度特异性的机制，学者们有各种不同的解释如静电引力的钙桥学说、复合体学说等，而其中已渐为科学试验证明，且渐为口腔微生物学者公认的学说为Gibbons（1984年）提出的识别系统学说，其主要观点为细菌与宿主组织之间的高度选择性基于细菌表面具有高度发育的识别系统，他命名这个识别装置为附着器，宿主体表与附着器起作用的分子称受体（receptor），细菌细胞附着的部位称结合部位（binding site），他认为细菌的粘附可能是口腔中某个表面区域内有众多的受体与附着器分子联结的结果。近年随着分子生物学技术的发展，识别系统学说的研究进展迅速，通过实验研究对其了解更具体化，如已发现某些口腔细菌表面具有蛋白样的物质参与粘附，这种物质已被命名为粘结素（adhesin），也已发现上皮组织表面或牙齿生物膜中的特异受体，并提出细菌的粘附为细菌表面的粘结素以立体化学的特异方式键合到组织表面的特异受体上，有的学者形容这种键合就像酶-底物反应那样。粘附的作用方式可有两种，一为菌细胞表面上的疏水性粘结素与宿主组织表面的嗜脂性受体分子键合呈现疏水性相互作用，一为菌细胞表面带负电荷的粘结素通过2价的Ca^{2+}桥与宿主组织表面生物膜中带负电荷的糖蛋白起作用。目前已发现口腔变链菌的粘结素为菌体表面蛋白，其受体为300kD粘蛋白、淀粉酶、富脯蛋白；远缘链球菌的粘结素为结合葡聚糖的蛋白，受体为葡聚糖；粘性放线菌的粘结素为Ⅰ型或Ⅱ型菌毛，受体分别为富脯蛋白、富酪蛋白和半乳糖残基。某些G^-厌氧杆菌的粘结素为植物凝集素样蛋白，受体为β-半乳糖苷。

2. 细菌间的粘附 细菌对口腔各组织表面的粘附固然是口腔和牙菌斑生态的重要因素，而细菌间的粘附也是生态系中的决定因素之一。同种类型细菌间的吸附为聚集（aggregation），两种不同种属菌细菌之间的聚集为共聚集（co-aggregation），通过聚集或共聚集作用在生态系中出现了细菌间的协同、竞争、拮抗，以维持口腔和牙菌斑生态系的动力平衡状态。环境中可利用营养物质的共同享有或菌细胞之间的直接结合均为细菌间的聚集或共聚集的机制，如变链菌在牙表面生物膜上的定植需依靠早期定植的血链菌，后者提供葡聚糖和氨基苯甲酸给前者而使两者成为共生菌。某些G^+菌和小韦荣菌能综合牙龈卟啉菌和中间普氏菌所必需的营养物质维生素K_3。链球菌和放线菌发酵糖所产的乳酸为韦荣菌和奈瑟菌的能源。某些菌属的共聚集呈现高度的菌株特异性如在血链菌和粘放菌之间的共聚集实验中发现不是任何菌株均可呈现菌属之间的共聚集，这个高度的特异性是基于在细胞-细胞作用中细菌的粘结素和受体的化学本质，凭藉共聚集作用可使某些对口腔组织表面无亲和力或少亲和力的细菌可参与至口腔正常菌丛或牙菌斑中，如牙龈卟啉菌通过与粘放菌的共聚集而定植在龈下菌斑

中，韦荣菌依靠粘放菌而粘附于牙表面生物膜中。

细菌间对营养物质的竞争和相互拮抗亦为维持正常菌丛生态平衡的要素。对营养物质竞争的胜利取决于细菌对营养物质所含成分的亲和力，如变链菌、血链菌和粘放菌均摄取环境中蔗糖作为能量来源，但由于变链菌具有一个与蔗糖高度亲和的转磷酶系统（PTS）而使变链菌成为利用蔗糖的优胜者。微小消化链球菌和核梭杆菌对肽的利用强于牙龈卟啉菌。

在牙表面生物膜上早期定植的先锋菌血链菌所产生的过氧化氢能抑制菌斑中一些 G^- 细菌。链球菌的过氧化氢也可作为唾液中乳过氧化酶的底物，与氰酸根（SCN^-）形成对许多链球菌和乳杆菌起毒性作用的次氰酸盐。

某些细菌能产生细菌素（bateriocin）是一种可键合到靶细菌胞壁上的肽或小分子蛋白质，其对靶细菌有高度选择性，仅杀伤与其密切相关的菌种或所产生的细菌素与其相同的菌种，如变链菌的细菌素变链素仅能杀伤变链菌族中的其他细菌和与其共生的血链菌，而血链菌的细菌素-血链素能抑制金黄色葡萄球菌和 A、B 族链球菌。

（三）宿主因素

宿主的组织结构、唾液和龈沟液中的许多成分均可影响生态系的建立。

1．组织结构　口腔内表面光滑的粘膜上皮组织由于经常受唾液的冲洗，细菌不易寄居其上，而布满乳头的舌背部粘膜却是细菌寄居的好场所。牙表面各解剖部位中，寄居的菌属也各异，光滑面上远缘链球菌较多而殆面的窝沟菌丛中较多的是变链菌。

2．唾液和龈沟液内成分

（1）抗体：分泌型 sIgA 为唾液中的主要抗体，具有凝集口腔细菌的能力，使菌细胞较难键合到粘膜表面和牙表面。龈沟液由牙周组织和血循环的血清渗出液衍生，IgG 为主要抗体，在保持龈下菌丛的稳定方面起调节素（oipsonins）的作用。

（2）蛋白质：唾液和龈沟液均为细菌的营养来源，唾液中含糖蛋白，无机盐、少量的氨基酸和葡萄糖以及微量的维生素。龈沟液含血清蛋白、葡萄糖、维生素和游离状态的氨基酸。

某些唾液蛋白在防御细菌、真菌和病毒的侵袭方面起重要作用，能调节细菌对牙齿和口腔粘膜表面的定植。如在口腔粘膜表面上富含粘蛋白的生物膜为抵御病毒感染的屏障。不同类型糖蛋白的支持决定口腔某小生境内菌丛的组成成分，酸性糖蛋白具有对某些链球菌的特异受体而促进这类菌属对牙表面的键合。唾液中还有一种能凝集细菌的高分子量糖蛋白，称之为非免疫性凝集素，影响细菌对牙面的粘附，不同的凝集素与不同种属的细菌起弱交叉反应，与变链菌起作用的凝集素已被提纯为含15个亚单位的大分子糖蛋白，具表面活性和疏水键，在纯化状态中能耐热，热度 50℃ 时短时期活力即消失，0.1mM Ca^{2+} 可促进其活性。龈沟液中某些血清蛋白成分对牙周袋内细菌如螺旋体、产黑色素普氏菌的定植具有强选择性。

唾液中也含有许多对口腔各种细菌非特异性的抑制因素主要为溶菌酶、乳铁质和乳过氧化酶，这三种物质对口腔和牙菌斑生态系有一定的影响。

溶菌酶是一种能降解 G^+ 细菌胞壁主要结构为肽糖（peptidoglycan）的酶，经酶水解后胞壁裂解而致细菌死亡。但由于这物质在唾液中的水平不高，所以大多数口腔细菌对其不敏感。

乳铁质是与铁键合的蛋白质，Fe^{3+} 对某些细菌是个重要的营养物质，但由于 Fe^{3+} 与蛋白质紧密的键合除非有蛋白酶使其降解，不然不易被细菌利用，但有一种螺旋体（treprema pallidum）能传送乳铁质并利用键合的 Fe^{3+} 作为其营养物质。近年的研究发现 Fe^{3+} 抑制变链菌株 GS-5 的 F-ATPase 活性，减少 GS-5 菌株在酸性环境中进行糖酵解的能力从而减弱了其耐酸性，对细菌的生长具抑制作用。

乳过氧化物酶（lactoperoxidese，LPO）可与唾液中的次氰酸根（SCN^-）和来自细菌或白细胞产生的过氧化氢联合产生次氰酸盐，（$OSCN^-$）能有力地抑制细菌的糖酵解，在天然情况下口腔环境中存在相当水平的过氧化氢时，LPO 系统可进入功能状态从而影响口腔生态系中细菌的组成。

唾液中还有一种来自腺泡细胞的高分子量蛋白质称唾液素（sialin），为含多种氨基酸的碱性四肽物质，属酰胺类化学物质，有氨基和羧基末端，水解产物即为其组成的各个氨基酸，唾液素经口腔细菌代谢后产生碱性终末产物，从而起调节口腔酸碱度的作用，唯其含量很少故其作用不大。

（四）宿主可控制因素

人类有意识的可控制因素包括饮食习惯和口腔卫生。人们摄入糖的量、频率和方式均对口腔尤其是牙菌斑生态系影响明显，当蔗糖摄入量增加时牙菌斑中变链菌数显著上升，以蔗糖漱口液含漱后5～10分钟口腔或菌斑中pH明显下降，靠唾液的缓冲力渐次回升，在两餐间多次摄取糖食者牙菌斑的致龋倾向增强。由此可见控制含糖饮食的必要性。

有无良好的口腔卫生习惯对保持口腔和牙菌斑生态系的动力平衡颇为重要，采用机械和化学方法控制菌斑，使其经常处于细菌数量少，细菌代谢产物低水平的状态，使菌斑的发育得到适当的控制从而有利于口腔健康的维持。

（刘　正）

第二章　牙　菌　斑

第一节　牙菌斑的形成和成分

一、生物膜和牙菌斑

科学研究发现细菌（微生物）具有灵活地适应环境变化的特性，这个特性的具体体现为形成细菌乐于生存其中的生物膜（biofilm），并能保持这个细菌生存的实体，当环境中食物充足时细菌就会在生物膜中定居。虽然早先细菌学家们藉助显微镜曾在洁治后的牙面上看到一层透明的沉积膜，亦看到各式各样的细菌生长其中，但对这样的薄膜并无深刻的认识，在20世纪90年代后期才澄清了对它的混乱的称谓，确认为“生物膜”这个名词，并且提出“生物膜到处存在”的概念：在牙上、肠内、膀胱内表面和心脏瓣膜上、在水流过的岩石上，甚至在水泵机器上。

由于生物膜到处存在，体内留置的人工医疗实体引起的生物膜感染受到重视，如牙科种植体、隐形眼镜、人工心脏瓣膜、人工关节等放置入体后可导致慢性感染和菌血症，研究这类生物膜的生理和病理特性对安全使用人工留置体以及再认识那些生存于生物膜中以前被看作为无害的细菌引起的各种感染为当前控制感染的重要研究内容。

在生物膜中细菌的种属成分之间呈相互协商存在的关系，每个种属的特性不像在液体培养基中浮游生存的独立个别菌种那样明显。同样，生物膜中细菌对环境中营养物质的进入和可利用性以及其代谢产物的排出均比个别生长在液体培养基中的细菌受到较大的限制。生存于生物膜中的细菌比悬浮在液体培养基中浮游状态的（planktonic）细菌对抗生素更具抵抗性，虽然对其作用机制尚未洞悉，但大概为：①在生物膜中可修饰细菌的营养环境和控制细菌的生长速度；②细菌胞外多聚物基质和其组分与抗菌剂之间直接的相互作用影响抗菌剂在生物膜中的扩散和其抑菌效应；③生物膜中细菌的特殊表型，亦即抗药机制与细菌对表面的附着和细菌进入菌群社会中的特性相关。

牙菌斑是个天然的生物膜，其特性为能够容纳多种多样的菌丛生存，其成层的结构包涵了对氧不同敏感性的需氧菌、兼性厌氧菌和绝对厌氧菌。这些细菌嵌入在含有丰富的多糖、蛋白质、肽和矿物质组成的基质中。牙菌斑的生物膜的作用是菌丛赖以生存的支柱，一般可归纳为：①节制细菌代谢活性和保护菌斑菌丛抵抗口腔苛刻环境的作用，使得细菌在某些并不很适合生存的条件中仍能存留；②含多聚物基质起约束性网络作用，摄取和收藏食物和对基质成分移动速度的控制，菌斑中最大的缓冲能力来自细菌本身，当菌斑受到酸化作用时高度密集的菌群能进行生理性的缓冲和以避免快速的酸休克（acid shock）；③菌斑生物膜中的高水平巯基能够中和氧基起抵抗氧化损伤的作用，使从菌斑表层扩散穿透进入的氧气流不致导致多数菌细胞被氧化；④浓缩从环境中来的营养物质和其他元素，保留一些从菌细胞体遗漏出来的溶解物质，在这方面的例证是氟化物在菌细胞内的浓缩。

生物膜中细菌的定植是按生态系建立的程序进行的，先锋菌为后继菌创造定植的条件，在不断变化的环境中适者生存不适者消亡而连续演化，遂形成菌群的生物膜，口腔微生物学者认为牙菌斑的发育过程为最贴切地反映了细菌种属继承（species succession）的演化，可看作为研究生物膜生理和病理特性的典型模型。

二、牙菌斑的形成

牙菌斑为堆集在牙齿或修复体表面的生物膜，常见于牙齿殆面窝沟、两牙相邻的接触点下方，唾液冲洗不到和口腔卫生措施达不到的地方，牙菌斑的形成包括三个阶段，即获得性膜在牙面上的覆盖，细菌附着、菌斑成熟。

（一）获得性薄膜在牙面上的覆盖

牙面上的生物薄膜来自唾液，在牙齿清洁后不

久唾液中的一些成分很快地吸附其上形成一层结构均匀无细胞的薄膜，约1～10μm厚，称之为获得性薄膜。其中包含粘蛋白、糖蛋白、血族抗原和免疫球蛋白，各种蛋白起着不同的功能，如富脯蛋白起着受体的作用，促进细菌对薄膜的吸附，分泌性免疫球蛋白sIgA起着凝集细菌阻止细菌粘附的作用，粘蛋白介导细菌与牙表面羟磷灰石之间的键合。将表面滴以缓冲液稀释的唾液的牙釉质片和表面仅滴以缓冲液的牙釉质片同时放入血链菌悬液中培养后，可见滴唾液的釉质片上的细菌远多于未滴者，表明由唾液来的获得性薄膜为口腔细菌吸附于牙釉质表面的必需条件。此外，获得性薄膜的更为重要的作用为对细菌的选择性吸附能力，唾液中的某些特异性的粘附受体接纳特定细菌菌体表面的粘结素，两者之间起着如酶和底物样的反应，决定了某些细菌对牙表面的高度亲和力。

（二）细菌附着

获得性薄膜覆盖牙面后，最早吸附其上的菌属称先锋菌，口腔中链球菌属中的血链球菌为最早定植于薄膜上的先锋菌，随后有口腔链球（S. oralis）和奈瑟菌进入到薄膜中而形成早期菌斑，它们所形成的基质为后继菌如变形链球菌的吸附创造条件，早期定植的细菌对氧化代谢的毒性产物特别是过氧化氢（H_2O_2）和次氰酸（$OSCN^-$）不如后继菌（变链菌）敏感，使它们在菌斑发育的早期阶段发挥作用，帮助后继菌抵御来自过氧化物根（O^{2-}）或氢氧根（OH^-）的损伤。通过细菌的先后继承即可形成多种菌属共存的牙菌斑菌丛，可坚实地粘附于牙面上并且形成层样结构，丝状菌成束地定植在薄膜上与牙釉质表面呈垂直方向排列，球菌和类球菌（coccoid）散居其间。

（三）菌斑成熟

牙菌斑的发育是个有序的进程，不同菌群（属）的相对比例渐次转换，随着细菌的繁殖，菌斑日渐增厚，氧张力发生变化，在菌斑发育的早期需氧菌比例较高，菌斑发育的后期不耐受氧的厌氧菌多居于菌斑的深层且比例上升而需氧菌明显减少，随着致密菌层的加厚，菌斑内含氧量减低，Eh呈负值更利于厌氧菌的生长。细菌细胞、细胞残屑、细胞间基质三者联结形成斑块即为菌斑成熟阶段，在其中可见到由丝状菌为核心，表层由球菌覆盖的细菌凝集物即所谓之玉米穗结构（corncob structure），此为成熟菌斑的标志。

三、牙菌斑的成分

牙菌斑内含细胞和非细胞成分，其中水分占较大比例约为80%，而另20%为固体物质，其中蛋白质、糖和脂肪分别占45%、15%和12%。

（一）细胞成分

1. 细菌　由于牙齿表面不可能更新，因此随时间的延长有大量细菌堆集其上，龈上菌斑中有需氧菌、微需氧菌和兼性厌氧菌，龈下菌斑中多为厌氧菌和兼性厌氧菌。在牙列不同的部位上菌斑的细菌成分不相同，如裂沟内多链球菌，光滑面上放线菌多些；在不同个体相同部位的健康牙面上菌斑的细菌成分基本相同，而从同一个体的不同部位上所检出的菌斑细菌成分却不相同。

2. 蛋白质　菌斑的蛋白质含量较低，主要来自宿主的唾液和血清，仅极少部分源于口腔菌丛。龈上菌斑中的蛋白质来源于唾液，有糖蛋白、淀粉酶、溶菌酶、乳铁质、乳过氧化物酶、SIgA、IgG、各种蛋白酶。龈下菌斑中的蛋白质来源于龈沟液，有白蛋白、SIgA、IgG、C_3、α-巨球蛋白；也有少量来自细菌的蛋白质，有葡糖基转移酶、透明质酸酶、胶原酶等。

（二）非细胞成分

1. 糖　糖是组成菌斑基质的主要成分以聚合物的形式存在于菌斑中，如葡聚糖和果聚糖。葡聚糖中主要由α-1，6键组成者称为Dextran，由α-1，3键组成者称mutan，前者为水溶性糖，而后者为水不溶性糖。在菌细胞壁成分中也含异种多聚糖如抗原性糖、脂多糖，某些放线菌和乳杆菌合成的囊状物，内含氨基己糖的胞外多糖。菌斑内的糖也可由细菌胞内多糖聚合而成，许多菌斑内微生物产生与糖原或支链淀粉（amylopectin）相似的胞内糖，其特征为与碘键合，也即嗜碘糖，由于在细胞内产生过剩和菌细胞死亡或分解，胞内糖和胞壁糖可释出到菌斑中。

2. 脂肪　菌斑内的脂肪可能是从宿主或菌斑中的G^-菌衍生的磷脂，由于它们与钙、磷等离子具有亲和力，故在菌斑的矿物化方面起作用。

3. 无机物　菌斑中含钙、磷、氟等无机离子，它们在菌斑中保持的浓度远比唾液中高，并且它们

可能与其他的无机成分以盐的形式键合在细菌表面或胞外多糖上。

第二节 牙菌斑的分类

按牙菌斑所在的部位可分为龈上菌斑和龈下菌斑。

(一) 龈上菌斑 (supergingival plaque)

位于龈缘上方牙的冠部或修复体冠部的菌斑，其中G^+菌占多数，一般又按位于不同的解剖部位又分为光滑牙面菌斑和点隙裂沟菌斑。

1. 光滑牙面菌斑 其中优势菌为链球菌，约占可培养菌总数的28%，常见的链球菌为轻链菌、血链菌、变链菌和唾链菌，此外，还有放线菌、韦荣菌和奈瑟菌等。

2. 点隙裂沟菌斑 由于牙硬组织结构中天然存在的点隙裂沟，是口腔卫生措施不易达到的所在，故其中多有细菌和细菌代谢产物以及食物残屑滞留，故点隙裂沟中菌斑的组成与光滑面菌斑不同，在占多数的链球菌中变链菌数量多于光滑面，在陈旧的裂沟菌斑中其优势菌有从链球菌转向乳杆菌的趋势。

(二) 龈下菌斑 (subgingival plaque)

位于龈缘下部位的菌斑处于盲袋样的牙周袋中，其周围环境为来自血液的龈沟液，富含营养物质有利于细菌的生长，更加之牙周袋内氧化还原电势Eh较低，尤其对厌氧菌的生存有利。根据菌斑是否附着于牙表面而又分为附着性龈下菌斑和非附着性龈下菌斑。

1. 附着性龈下菌斑 (attached subgingival plaque) 附着于牙根面或牙结石表面，可能为龈上菌斑向根方的延续，其中G^+球菌和G^+杆菌如链球菌和放线菌、内氏菌以及丙酸菌等，含少数G^-球菌和杆菌。

2. 非附着性龈下菌斑 (unattached subgingival plaque) 不附着于牙根面却与结合上皮、龈沟上皮直接接触的菌斑，其中含G^-厌氧菌、螺旋体、星形单胞菌、二氧化碳噬纤维菌等，有些菌为可动菌，它们在附着性龈下菌斑和龈沟上皮之间浮游生存，这些菌本身及其代谢产物可直接损伤上皮下结缔组织而引起牙周组织炎症。

第三节 牙菌斑中主要微生物

口腔是人体内最复杂菌丛寄居的场所，可从人类口腔中分离出50～200种不同的细菌，其中多为暂居菌，而常居菌（固有菌）则约有20多个种属，本节主要描述与口腔感染性疾病相关的常居菌中的成员。

一、口腔G^+球菌

(一) 链球菌属 (streptococci)

为G^+球形或卵圆形细菌，直径0.7～0.9μm，成对或成链状排列。在血琼脂上生长时产生三种溶血形式，据此而将其分为三种类型：①α-溶血型链球菌，为在菌落周围有一狭窄的部分溶血的草绿色溶血圈称草绿色链球菌，口腔内的链球菌多属此型。②β-溶血型链球菌，为在菌落周围有一宽的透明的完全溶血圈，生脓链球菌属此型。③γ-溶血型链球菌，为在菌落周围无溶血现象，也称为不溶血链球菌。口腔内有少数这种类型的细菌。

Lancefield根据细菌胞壁糖抗原的血清学反应对链球菌进行血清分型，已发现20多个群，即A—M群，K—Y群，与人类或动物相关的群为：①A群包含重要的人类致病菌-生脓链球菌，②B群包括寄居在女性生殖道中可引起子宫内感染的乏乳糖链球菌 (s.agalacatiae)，③C群主要引致动物疾病，④D群仅次于A群毒力的人类致病菌如粪链球菌。

1. 生脓链球菌 (strep.pyogenes) 属Lancefield A群，常栖息于人的上呼吸道和皮肤，可由空气或接触传播，G^+链球菌直径0.6～1.0μm，在血琼脂上生长时，呈β-溶血反应，触酶试验阴性，某些菌株呈粘液样菌落，由于具有一个透明质酸的包囊，故对吞噬细胞有抵抗性，可产生大量生物活性物质而引起疾病。

(1) 链激酶 (streptokinase)：为水解纤维蛋白的蛋白水解酶，亦称纤维溶解素。

(2) 透明质酸酶 (hyaluronidase)：能侵袭与结缔组织键合的物质，因之而增强渗透性，故亦称扩散因子 (spreading factor)。

(3) 溶血素 (streptolysin)：主要有溶血素O

和S两种，前者在患者血清中产生抗体（anti-strep to Lysin O，简称ASLO），可用于此菌感染的诊断，如检测风湿热患者的ASLO效价，可证明患者曾与生脓链球菌接触。

（4）DNA分解酶：亦称链球菌DNA酶，能分解细胞核中的脱氧核糖核酸成为简单的多核苷酸，能分解粘稠脓液中高粘度的DNA使脓液变稀薄。

（5）猩红热毒素（scarlatinal toxin）：为外毒素，可引起猩红热患者的红斑疹。生脓链球菌可引致多种感染，最多见的为扁桃体炎和咽喉炎，猩红热，上颌窦炎，中耳炎，创伤感染而导致的蜂织炎和淋巴结炎以及脓疱病。

2. 乏乳糖链球菌（strep.agalactiae） 属Lancefield B群，G^+球菌，直径0.6～1.2μm圆形或卵圆形，呈链状排列，在血琼脂上生长时呈β-溶血反应。常栖息于女性阴道，通过母亲的产道或而使新生儿被感染，发生脑膜炎或败血症，也可引起妇女败血性流产和妇科脓毒症。

3. 粪链球菌（strep.fatcalis） 属Lancefield D群，G^+球菌，直径0.5～1.0μm，成对或链状排列，在血琼脂上生长时大多数菌株不溶血。常栖息于人类或温血动物的粪便中，也可在植物、昆虫和未消毒的食物中。粪链球菌为肠球菌中的一种，可引起尿道的急性感染和创口感染，尤其在对肠手术后的创口。

4. 口腔链球菌（oral streptococci） 为一群带有各种特征的链球菌群，因此他们的命名经常变动。Jeremy M Hardie在《Bergey手册》第2卷（1986）中将常见于人类和其他动物口腔和上呼吸道中的链球菌归纳为口腔链球菌。近年，在此基础上又进行了较细致的分类（表7-2-1）。

由于他们中间大多数菌株在血琼脂上呈α-溶血型，故亦被称为草绿色链球菌群。

（1）变形链球菌群：直径为0.6～1.0μmG^+球菌，有时呈椭圆形，链状排列，在液体培养基中呈长链。为一群表型近似而遗传型各异的链球菌，由于在含葡萄糖培养基中菌体变长而命名为变形链球菌，主要常居于牙菌斑和唾液中。

属微需氧菌或兼性厌氧菌，适于生长的培养基为轻唾琼脂培养基（mitis salivarious agar，简称MS培养基）。在MS琼脂平板上变链菌菌落呈0.5～1mm淡蓝色，嵌入琼脂，质硬，颗粒型菌落表面粗糙，中央有粘液状水滴出现，系为胞外多糖，粘液型菌落为1～2mm直径的淡蓝色半透明的粘性状态。此菌群不属于Lancefield组群中的任何一群，根据胞壁多糖抗原的血清学反应可分为a、b、c、d、e、f、g、h8个血清型，各血清型均有其特异性抗原，也存在交叉反应，交叉抗原为c/e/f和a/d/g/h以及b三大类型。根据细菌菌体DNA鸟嘌呤和胞嘧啶（DNA G+C mol%）含量的不同分为7个菌种即变链球菌（S.mutans）、远缘链球菌（S.sobrinus）、仓鼠链球菌（S.Cricetus）、大鼠链球菌（S.rattus）、通勒链球菌（S.downei）、野鼠链球菌S.ferus）、猕猴链球菌（S.macacae）。在人口腔中常见者为变链球菌和远缘链球菌，其他均存在于啮齿类动物或猴口腔中。变链球菌群各菌种的DNA G+C和其生化特性见表7-2-2。

表7-2-1 口腔链球菌的种群

群	种
变形链球菌(strep.mutans)	变链球菌(S.mutans)
	远缘球菌(S.sobrinus)
	大鼠链球菌(S.rattus)
	仓鼠链球菌(S.cricetus)
	通勒链球菌(S.downei)
	猕猴链球菌(S.macacae)
	野鼠链球菌(S.ferus)
唾液链球菌(strep.salivarins)	唾链球菌(S.salivarius)
	前庭链球菌(S.vestibularis)
中间链球菌(S.intermedius)	星群(座)链球菌(S.constellatus)
	咽峡链球菌(S.anginosus)
口腔链球菌(strep.oralis)	血链球菌(S.sanguis)
	口链球菌(S.oralis)
	轻链球菌(S.mitis)
	副血链球菌(S.parasaguis)
	格登链球菌(S.gordonii)
	嵴链球菌(S.crista)

变链球菌群的细胞内含多糖、肽聚糖和表面蛋白以及从胞浆膜合成后穿过细胞壁的脂磷壁酸。多糖类型决定细菌的型特异性抗原：肽聚糖、表面蛋白和脂磷壁酸在细菌粘附中起不同程度的作用。变链菌群能酵解各种单糖和多糖而产酸，酵解糖的终末产物中乳酸占大比例，与其他的链球菌相比变链菌群的产酸速度快并且能耐酸，在pH4.5～5.0时仍能生长和产酸。

变链菌群主要产生几种胞外酶：①葡糖基转移酶（GTF）；②果糖基转移酶（FTF）；③蔗糖酶

(亦称转化酶，invertase)；④葡聚糖酶（亦称右旋糖酐酶，dextranase)。这些酶在细菌赖以生存的物质—糖的合成与代谢中起主要作用。

1)葡糖基转移酶有三种类型：能综合 α-1,6 糖苷键为主的水溶性葡聚糖者为 GTF-sd；能综合 α-1,3 糖苷键为主的不溶水性葡聚糖者为 GTF-Ⅰ；能综

表 7-2-2　变链球菌群的分类及其生化特性的鉴别

菌种	DNA G+C mol%	血清型	生化试验					
			甘露醇	山梨醇	棉子糖	蜜二糖	精氨酸产氨	杆菌肽
S. mutans	36%～38%	c.e.f	+	+	+	+	−	
S. sobrinus	44%～46%	d.g.	+	±	−	−		+
S. cricetus	42%～44%	a	+	+	+	+	-	−
S. rattus	41%～43%	b	+	+	+	+	+	+
S. downei	41%～42%	h	+	−	−	+	−	−
S. ferus	43%～45%	c	+	+	−	−	−	−
S. macacae	35%～36%	c	+	+	+	−	−	−

合水溶性和不溶水性混合型葡聚糖者为 GTF-si。这几种类型的葡聚糖对细菌的粘附和支持细菌的营养均起重要作用。

2）果糖基转移酶能综合高分子量水溶性和不溶水果聚糖，有些果糖基转移酶亦能结合葡聚糖。

3）蔗糖酶为催化蔗糖分解的葡糖苷键的水解酶，蔗糖被水解成等分子比的葡萄糖和果糖。

4）葡聚糖酶（右旋糖酐酶）能水解水溶性葡聚糖，α-1，6 糖苷键为此酶切断后释出异麦芽糖和葡萄糖。近年国内外的研究均发现右旋糖苷酶不仅能水解水溶性葡聚糖，也能溶解不溶水葡聚糖。

变链菌群的胞壁表面物质在使细菌粘附、聚集和对牙表面的定植中起重要作用；此菌群所产生的酶在糖代谢中起主导作用；此菌群的产酸能力和耐酸性使其在菌斑酸化釉质脱矿中起作用，综合这三方面的作用而使变链菌群被公认为主要致龋菌。表 7-2-3 为变链菌群致病因子的概要介绍。

表 7-2-3　变链菌群致病因子

致病因子	致病作用
菌体表面蛋白、多糖、脂磷壁酸	促进细菌对牙表面的吸附和细菌间聚集综合蔗糖→水溶性或不溶水葡聚糖，促进细菌粘附和菌斑形成，供给细菌营养
果糖基转移酶	综合蔗糖→水溶性或不溶水果聚糖为细菌产酸的基质
蔗糖酶	水解蔗糖→葡萄糖＋果糖为细菌产酸的基质
葡聚糖酶	水解水溶性葡聚糖为细菌产酸的基质
产酸特性	通过细菌糖酵解→乳酸，使釉质脱矿
耐酸特性	细菌能在酸性环境中生存、增殖

（2）唾液链球菌群（strep salivarius）：直径为 0.8～1.0μm 的 G^+ 球菌，呈链状排列，其链可很短或很长。多数菌株在血琼脂平板上呈不溶血型，偶有极少数菌株呈 α 或 β 溶血。在 MS 琼脂平板上形成独特的大而圆拱形菌落，淡蓝色粘浆样表面，舌是此菌群的主要栖息地。可利用蔗糖综合成水溶性果聚糖。

（3）中间链球菌（S. intermedius）：为口腔常居菌丛的成员，多见于龈沟和龈上菌斑，鼻咽部、阴道，可从牙源性菌血症分出此菌。

圆形或卵圆形 G^+ 球菌，成对或呈链状排列，链可长可短，厌氧或兼性厌氧，在 MS 琼脂平板上的菌落呈花瓣样，淡蓝色，水解七叶苷，发酵海藻糖，不发酵甘露醇和山梨醇，因细菌体表面不含葡糖基转移酶，故不能利用蔗糖产生胞外多糖，也不产生过氧化氢。约 19% 菌株在血琼脂平板上呈 α 溶血作用，约 25% 菌株呈 β 溶血，约 56% 菌株无溶血作用，Facklam（1984）提出凡具 β 溶血作用的菌称咽峡链球菌（strep anginosus），无 β 溶血作用并发酵乳糖者称中间型链球菌（strep intenmedins），既无 β 溶血又不发酵乳糖者称星座链球菌（strep constellatus）。多数菌株表面无 Lancefield 抗原，少数菌株表面有 Lancefield F 群抗原，偶尔有 A、C、G 或 K 群抗原。

因其能产生透明质酸酶，溶解组织间质中的透明质酸使组织破坏，而发生脓肿。

（4）口腔链球菌群（strep oralis）：近年学者们将口腔正常菌丛中虽然具有合成多糖能力的链球菌但生化反应不同于变链菌和唾链菌的细菌归属为口腔链球菌，本节着重介绍其中在牙菌斑形成和菌斑微生态系起作用的细菌——血链球菌和轻链球菌。

1）血链球菌（strep. sangius）为首先从亚急性

细菌性心内膜炎患者血液中分离出此菌，因此被称为血链球菌，也被称为 strep.SBE。菌体直径为 0.8～1.2μm 球形或椭圆形 G^+ 菌，呈长链排列。大多数菌株在血琼脂平板上呈 α 型溶血，少数菌株呈 β 或 γ 型溶血。能产生过氧化氢，在需氧条件下和其他细菌共同培养时可以阻止过氧化物产生。能利用蔗糖合成主要为 α-1，6 糖苷键的胞外多糖(葡聚糖)。在 MS 琼脂上的菌落约 0.7～1.0mm，有光滑型和粗糙型两种菌落形态，前者表面呈半球状隆起，光滑，边缘为光滑圆形，后者表面粗糙，形态不规则，边缘呈波浪状。近年有报道根据血清学反应可将血链球菌分为三种，即血清型Ⅰ（生物型 A）为 strep.sangius、血清型Ⅱ（生物型 B）为 strep.oralis、血清型Ⅲ(生物型 A)为 strep. gordonii。大多数从口腔分离出的菌株胞壁上无 Lancefield 抗原，但从人体病灶分离的菌株胞壁含 Lancefield H 群抗原。血链球菌为最初定植在牙菌斑中的先锋菌属之一，在牙菌斑微生态的生态连续和牙菌斑形成中起重要作用，虽然在动物实验中看到血链菌可导致动物实验性龋，但迄今尚未发现其对人类龋病有密切关系。在健康牙龈血链菌为在数量上占优势的细菌，近年国内外学者的研究，均认为血链菌具有拮抗某些牙周炎可疑致病菌的能力，是对牙周健康有益的细菌。有些亚急性细菌性心内膜炎患者血液中或瓣膜上可检出血链菌。

2）轻链球菌（strep.mitis 或 mitior）为牙菌斑、舌、唾液颊粘膜和龈沟中的常居菌，直径为 0.6～0.8μm 球形或椭圆形 G^+ 球菌，在液体培养基中呈长链排列。在血琼脂平板上呈 α 溶血。在 MS 琼脂培养基菌落为直径 0.2～0.8μm 扁平圆形，软，周缘整齐，培养 4 天后有的菌落表面中心呈疣状突起，色蓝或棕蓝。细菌胞壁无 lancefield 抗原。

在人牙菌斑中，唾液中，感染根管中，牙周袋等部位均可检出轻链球菌，但对其致病性尚未了解。

口腔链球菌群和唾液链球菌的生化特性及鉴别见表 7-2-4。

5. 肺炎链球菌（strep.pneumoniae） 此菌原名肺炎双球菌（micrococcus pneumoniae），现归属于链球菌并且有人将此菌归类于口腔链球菌群中。

为柳叶刀形 G^+ 球菌，呈双球菌样或呈短链排列，有胞囊包覆，过氧过氢酶试验阴性，为兼性厌氧菌，在血琼脂平板上呈 α 溶血型。常居于人类上呼吸道。

表 7-2-4 口腔链球菌和唾液链球菌的生化特性及鉴别

	s.oralis	s.sangius	s.gordonii	s.mitis	s.salivarius
溶血性	α	α (β/γ)	α	α	γ
H_2O_2 酶试验	+	+	+	±	−
胞外多糖	+	+	+	−	+
甘露醇	−	−	−	−	−
菊糖	−	±	+	−	±
山梨醇	−	±	−	±	−
精氨酸产氨	−	±	+	±	−
七叶苷水解	−	±	+	−	+
神经氨酸苷酶	+	−		+	−

虽无外毒素，其含多糖的胞囊可阻止机体的噬菌作用。病毒性呼吸道感染使人易感肺炎链球菌引起的肺炎，此菌还可引起急性或慢性支气管炎、中耳炎、上颌窦炎等。

6. 消化球菌（peptococcus） 为分类不甚明确的菌群。

为直径 0.5～1.0μm G^+ 球菌，单个或成对或呈葡萄串样聚集排列，无芽胞和鞭毛，厌氧。在血琼脂平板上的菌落为边缘整齐的圆形，直径 1～2mm，凸起、透明或不透明、不溶血。此菌为机会致病菌，可单独感染，但多数场合为与其他细菌混合感染。

7. 消化链球菌（peptostreptococcus） 为人牙斑菌、上呼吸道、肠道和女性生殖道的常居菌群，有厌氧消化链球菌、不解糖消化链球菌、微小消化链球菌、P. heliotrin reducens、P. indolicus、P. magnus、P. prevatic、P. productus、P. tetradius 等 9 种，其中以厌氧消化链球菌最多见。

为直径 0.7～1.0μm G^+ 球菌，呈短链或长链状排列。无芽胞和鞭毛，在血琼脂平板上的菌落为 1～2mm 圆形、边缘整齐凸起、不透明，呈 γ 溶血型。

虽在进展性牙周炎、牙槽脓肿、感染根管和 Ludwigs 咽峡炎中均可分离出此菌，但其致病作用尚未洞悉。

（二）葡萄球菌属（staphylococci）

葡萄球菌属为 G^+ 球菌，因排列呈葡萄串样，故名葡萄球菌约包括 15 个不同的菌种，广泛分布于空气、水、土壤中，也寄居在人和动物的皮肤表面、鼻咽腔、口腔和肠道中。均为常见的化脓性球

菌，与人体疾病相关的菌有金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌和腐物寄生葡萄球菌。

1. 金黄色葡萄球菌（staphylococcus aureus）为直径0.4～1.2μm G^+球菌，菌体排列如葡萄样，无芽胞、无动性，有些菌株有胞囊。需氧或兼性厌氧。在血琼脂平板上呈黄色或金色的菌落，过氧化氢酶试验阳性，这个特性可与过氧化氢酶阴性的链球菌相鉴别。

金黄色葡萄球菌可产生各种各样的毒素和酶，但并非所有的菌株均产生所有的毒性产物，而是菌株的产物各有不同。与致病最相关的因素为凝固酶（coagulase）和肠毒素（enterotoxin）。表7-2-5示金黄色葡萄球菌的致病因素。

表7-2-5 金黄色葡萄球菌的致病因素

细菌产物	致病作用
细胞毒素(α、β、γ、δ)	溶解细胞
杀白细胞菌素	使白细胞运动能力丧失，细胞膜破坏
表皮松解毒素	使表皮剥脱、松解
中毒性休克毒素	引致休克、皮疹、脱屑、脱皮
肠毒素（A-E）	引起呕吐、腹泻
凝固酶	使血浆凝固
DNA酶	使DNA水解
过氧化氢酶	影响多形细胞的杀菌活性
透明质酸酶	使结缔组织崩解
蛋白质A	抗吞噬

根据表7-2-5中的致病因素可知金黄色葡萄球菌常引致表皮感染、创口感染、食物中毒和骨髓炎、心内膜炎等深部感染。

2. 表皮葡萄球菌（staphylococcus epidermidis）G^+球菌，葡萄样排列，在血琼脂平板上呈白色菌落，故又名白色葡萄球菌（staph.albus），过氧化氢酶试验阳性，凝固酶阴性。

为皮肤表面的常居菌。仅当机会性感染条件存在时，可成为机会致病菌，如人工关节感染，尿路感染。

3. 微球菌（micrococcus） 直径为0.5～2.0μm G^+球菌，呈对或呈不规则的葡萄样排列。过氧化氢酶试验阳性，凝固酶阳性。在血琼脂平板上呈白色菌落，有些菌种有浅的着色而呈粉红、桔黄或黄色菌落。

曾发现一种微球菌在舌表面多量栖居，称为粘液性口腔球菌（stomatococcus mucilagenosus）能产生胞外粘液，使其喜欢附着于舌表面，其在疾病中的作用尚未洞悉。

二、口腔G^-球菌

（一）奈瑟菌属（neisseriac）

奈瑟菌属包括两种致病菌即淋病奈瑟菌（N.gonorrhoeac）也称淋球菌和脑膜炎奈瑟菌（N.meningitidis）也称脑膜炎球菌，顾名思义可知这两种菌分别为淋病和脑膜炎的致病菌。另有许多无致病性的菌种却是口腔和鼻咽部的常居菌，本节重点介绍这些菌种。口腔常见的奈瑟菌包括三种：干燥奈瑟菌（N.sicca）、微黄奈瑟菌（N.subflava）、粘液奈瑟菌（N.mucosa）。

为直径0.6～1.0μmG 球菌，单个排列或成对排列，两球菌相对的一面扁平，按彼此互相垂直的两个平面分裂，有时可形成四联球菌。不形成内生芽胞，无鞭毛但可有纤毛，不运动。微黄和粘液奈瑟菌产生的胞外多糖形成完整的荚膜，有些干燥奈瑟菌也可有荚膜。三种奈瑟菌生物学特性见表7-2-6。

对口腔奈瑟菌三个菌种的鉴别主要靠次代纯培养后琼脂平板上菌落形态、颜色、亚硝酸盐还原、硝酸盐还原和糖发酵试验，但由于干燥奈瑟菌和微黄奈瑟菌的生化特性相同，故较难区分，近年学者们用基因转换和DNA/DNA杂交实验提示这两种菌应归于微黄奈瑟菌一种之中。

虽然奈瑟菌对牙表面粘附能力很弱，但它却是与血链菌一起最早定植于干净牙面的细菌，它主要存在于菌斑外层和早期菌斑中，菌斑成熟后数量减少。奈瑟菌在菌斑中呈双向作用，即在有蔗糖的条件中奈瑟菌可合成胞外多糖并可酵解糖；在糖缺少或无糖时奈瑟菌可降解菌斑中产酸菌所产生的乳酸成为弱酸和挥发性酸，故学者们推测奈瑟菌可能具减少菌斑致龋性的能力。

虽然奈瑟菌与龈炎和牙周炎的关系尚未明了，但在牙周炎患者和正常人牙龈下均可发现此菌。在感染的牙髓和无髓的根管中也可检到少量奈瑟菌。在肾移植后以大量的免疫制剂治疗的患者发生鹅口疮时，其细菌标本培养中可发现奈瑟菌。低位阻生的下颌第三磨牙化脓性冠周炎的脓液中存在大量奈瑟菌，拔牙后血液中也可检到少量奈瑟菌。总之这些现在属于无致病性的口腔奈瑟菌在龈病、牙周炎及在口腔其他感染中的出现，使学者们认为需进一步研究它们的生物行为以探讨其有无致病能力。

表 7-2-6 三种奈瑟菌的生物学特性

	干燥奈瑟菌	微黄奈瑟菌	粘液奈瑟菌
菌落	形态干燥、不规则圆形凸起，不透明黄色或灰白色，初分离呈光滑型菌落，传代培养后呈粗糙型	圆而光滑的凸起透明或不透明，淡黄、黄或黄绿色，粘附于培养基上	粘液样凸起，不透明，无色素，粘附于培养基
盐水乳化	自凝，不乳化	自凝，不乳化	乳化
需氧培养	+	+	+
氧化酶	+	+	+
过氧化氢酶	+	+	+
亚硝酸还原	+	+	+
硝酸盐还原	−	−	−
明胶液化	−	−	−
吲哚	−	+	+
葡萄糖酵解	+	+	+
麦芽糖酵解	+	+	+
糖酵解能力	+++	++	+
分解乳酸能力	+	++	+++

（二）莫拉菌属（moraxella）

其亚属中的卡他布兰汉菌（branham catarrhalis）为 G^- 球菌，与无致病性奈瑟菌十分相近，为人类呼吸道的常居菌，但此菌具致病性，可引起严重的脑膜炎和心内膜炎，有时并发中耳炎和上颌窦炎。

（三）韦荣菌属（veillonella）

韦荣菌因最早由法国细菌学家韦荣（Veillon）首次分离出而得名，属韦荣球菌科。

为直径 0.3～0.5μm G^- 细小球菌，呈双球状排列，也可呈短链或成堆排列。无荚膜，无鞭毛。绝对厌氧菌。在含万古霉素 7.5μg/ml 的乳酸盐琼脂平板上的菌落呈灰白或奶油状，直径 1～3mm，不透明，光滑，边缘整齐，形状有透镜形、菱形或心形。缺乏葡萄糖激酶（glutokinase）和果糖激酶（fruatokinase），故不能代谢糖。需利用其他细菌的中间代谢产物如乳酸盐、丙酮酸盐、苹果酸盐、延胡索酸盐以及单酰乙酸盐等作为能源供其生长。生化反应不活泼、溶血、氧化酶、吲哚、尿素、明胶等试验均为阴性，产生 H_2S，硝酸盐还原阳性。根据胞壁脂多糖分为Ⅰ-Ⅷ个血清型。表 7-2-7 示韦荣菌属中几个菌种的主要特征。

表 7-2-7 韦荣菌属内几个菌种的特征

	小韦荣菌（V. Parvula）	产碱韦荣菌（V. alcalescens）	非典型韦荣菌（V. atypica）	特异韦荣菌（V. dispar）
血清型 DNA	Ⅳ或Ⅵ		Ⅴ或Ⅵ	Ⅶ
G+C mol%	38	42	36～40	39
过氧化氢酶	−	+	−	+
腐胺和尸胺需要	−	−	−	+

韦荣菌为人和一些动物口腔、肠道、呼吸道的常居菌的成员。在龈上或龈下菌斑或唾液中均可检到此菌。凡当牙表面有 G^+ 定植后，韦荣菌随之植入，故称其为"基础牙菌斑微生物群落"的成员。韦荣菌能利用菌斑中其他细菌产生的有机酸作为自己的能源，如利用变链菌产生的乳酸而与变链菌间保持"食物链"关系，从而减缓菌斑的酸性，减少菌斑的致龋性。在牙周炎的非活动区韦荣菌的检出率高于炎症活动区，这表明此菌似乎与牙周炎的静止相关。许多学者认为韦荣菌致病性较弱，但它产生的内毒素、硫化氢和乙酸等对牙齿和牙周组织的损伤有影响。因此常在口腔中的混合感染中起协同作用。

三、口腔 G^+ 杆菌

（一）乳杆菌属（lactobacilli）

乳杆菌为植物和牛奶中的腐物寄生菌，有些菌种是人类口腔和其他部位的常居菌。由于能耐酸性

环境而被认为与龋病相关。

G⁺杆菌，菌体形态多样，或细长或弯曲的短棒状杆菌或球杆菌。无芽胞，微需氧环境中能生长，在厌氧环境中生长更好。根据发酵葡萄糖的产物而分为同（纯）发酵和异（杂）发酵两个类型，前者发酵葡萄糖的主要产物为乳酸，后者的终末产物为乳酸（约占50%）和其他的脂肪族酸如乙酸、琥珀酸等。在人口腔中主要的几个菌种的生化反应和DNA G+C mol%见表7-2-8。

表7-2-8　乳杆菌属中常见的生化特性和DNA G+C mol%

	G+C mol%	乳糖	甘露醇	阿拉伯糖	木糖	海藻糖	蔗糖
干酪乳杆菌（L.casei）	45～47	V	+	−	V	+	+
嗜酸乳杆菌（L.acidophilus）	32～37	+	−	−	−	+	+
唾液乳杆菌（L.solivarius）	34～36	+	+	−	−	+	+
植物乳杆菌（L.plantarum）	44～46	+	+	V	V	+	+
发酵乳杆菌（L.fementum）	52～54	+	−	V	V	V	+

V：表示各菌株间不同表现

乳杆菌为在口腔内较早定植的细菌，但数量却不多，约占口腔菌丛的1%，常可从唾液、舌和龋蚀的牙本质中分离出此菌。由于具有强的耐酸力，在强酸性环境中不但能生存并且能继续发酵糖产酸，参与龋蚀的发展，使牙釉质和牙本质脱矿，故近年国内外学者的研究均认为乳杆菌不是首先诱发龋的病原菌，但在龋已形成，促龋发展中起作用，尤其在牙本质深龋起重要作用。由于在唾液中可检出大量的乳杆菌，所以常以测定唾液中乳杆菌数量来预测龋病的进展趋势，在流行病学中可用此菌作为“龋标志菌”。

（二）棒状杆菌属（corynebacterium）

棒状杆菌属包括许多广泛存在于自然界的菌种，口腔中的棒状杆菌曾被统称为类白喉杆菌（diphtheriods）。

G⁺直的或稍弯曲的带有锥形末端的杆菌，具有多形态的特性，有的可分枝，有的棒状，如木栅样成簇排列。无芽胞，无包囊，无动性。兼性厌氧或厌氧。在血琼脂平板上可生长，在加亚碲酸盐的血琼脂平板上35℃孵育48h后菌落呈灰黑色，可作为此菌的选择性培养基。棒状杆菌属DNA G+C为52～68 mol%而白喉杆菌为51.8～60 mol%。

此菌为正常皮肤或喉部的共栖菌，多数菌株无毒性，虽然在早期菌斑、龈袋等处可分离出此菌，但并未洞悉其与口腔疾病的关系，曾发现此菌与化脓性细菌引致混合感染。

（三）丙酸杆菌属（propionibacterum）

具有多形态特性的G⁺杆菌，类白喉菌样或为一头圆钝一头锥尖的棍样；菌细胞有时可呈类球菌样，分叉的或分枝的形状。可以单个或成对或呈短链排列。无芽胞，无动性，过氧化氢酶反应阳性。厌氧到耐氧。在30～37℃生长迅速，菌落形态小，可呈白、灰、粉红、红、黄或桔黄色。发酵产物主要是丙酸，另有醋酸和少量的甲酸和乳酸、CO_2。

未发现此菌与口腔疾病的联系，在此菌属中一种小杆菌为皮肤的正常菌丛成员，可引起机会感染，为面部痤疮的致病菌，故称为痤疮丙酸杆菌（propionibacterium acnes）。

（四）放线菌属（actinomycetes）

放线菌属的原名由两个希腊字联合组成，actino为射线，mycete为真菌，这是以前的微生物学者根据故线菌的菌体形态而认为他们属于真菌属，但随着对其细胞和菌丝以及胞壁组成的研究，尤其根据他们对抗菌的抗生素敏感而对抗真菌制剂不敏感这个事实而被确认为是细菌。放线菌包括放线菌（actiroomyces）、蛛形菌（arachinia）、rothia、双歧菌（bifidobacterium）、bacterionema 5个属，其中由于放线菌为口腔和牙菌斑中的常居菌而给予详细描述。

为G⁺菌，无芽胞，菌体一端呈球状隆起，另一端呈分枝状或棒状。分枝状呈T、V、Y字形排列。此菌发酵糖而不产气，代谢的终末产物为乙酸、甲酸、乳酸、琥珀酸等。在人口腔中常居的放线菌有衣氏放线菌（A.israelii）、粘性放线菌（A.viscosus）、内氏放线菌（A.naeslundii）和溶牙放线菌（A.odontolyticus）。

衣氏放线菌为兼性和绝对厌氧菌，菌落形态为0.5～1.0mm灰白色不透明菌落，表面光滑隆起，

培养3周后菌落增大为1～1.5mm，中心凹陷。

粘性放线菌为微需氧菌，在含5%～10%CO_2环境中生长良好，菌落为1.0～2.0mm乳白色菌落，表面光滑隆起，有些菌落表面粗糙。由于在菌细胞表面有由胞外多糖形成的粘液层，故在液体培养基中有粘性物质沉淀。

内氏放线菌为微需氧和兼性厌氧菌，菌落形态为1～2mm直径的白色圆形，边缘整齐呈扇状突起，表面可光滑也可粗糙，此菌与粘放菌的生长和生化特性十分相似，仅过氧化酶试验呈阴性以与粘放菌鉴别。

溶牙放线菌为微需氧菌或绝对厌氧菌，菌落形态为边缘不规则的圆形，直径0.5～1.0mm，表面光滑或呈颗粒样。厌氧培养后放置室内空气中几天即可在血琼脂平板上见到红色菌落，为此菌的特征。

表7-2-9 口腔放线菌生化特性

	甘露醇	纤维糖	木糖	蜜糖	KNO_3	H_2O_2酶
依氏放线菌	V	+	+	−	V	−
粘性放线菌	−	V	−	+	+	+
内氏放线菌	−	V	−	+	+	−
溶牙放线菌	−	−	V	−	+	−

V：表示各菌株间不同表现

衣氏放线菌、粘性放线菌和内氏放线菌为人类口腔和龈上、龈下菌斑中的常居菌。在久治不愈的感染根管中常可检到衣氏放线菌，此菌又为人类颌骨放线菌病的病原菌，在病灶局部形成肉芽肿和多发性瘘道，从中排出的硫磺样小颗粒即为衣氏放线菌的菌块。粘性放线菌和内氏放线菌与牙龈炎相关，随着龈炎的进展，这两种菌的检出率增多。在动物实验中发现粘放菌与根龋密切相联系。粘放菌有两型菌毛，Ⅰ型菌毛在细菌粘附于牙齿表面起作用，Ⅱ型菌毛在细菌间聚集和菌斑形成中起作用，依靠粘放菌的搭桥作用许多与牙表面无亲和力的细菌如韦荣菌，卟啉菌参与到菌斑中。溶牙放线菌多从牙本质深龋中检到，但尚未了解其致病作用。

在放线菌属中有一菌科为rothia，其中有一种菌称rothia dentocariosa，是从龋蚀牙本质中分离出的微需氧菌，常在涂片中看到球状菌、杆状菌和丝状菌相混合的多形态的G^+菌。过氧化氢酶阳性，能还原硝酸盐和亚硝酸盐，水解七叶苷，发酵葡萄糖、麦芽糖、蔗糖和甘露醇。接种此菌于鼠，可引起典型的放线病样脓肿，但对其致病力或与口腔疾病的关系尚未洞悉。

（五）梭状芽胞杆菌属（clostridium）

又称梭状菌，广泛分布于土壤、人和动物的肠道中，此菌属中包含许多菌种，与人类疾病有关的菌种为肉毒梭状芽胞杆菌(Cl.botulinum)、Cl.difficile、产气荚膜梭状芽胞杆菌(Cl.perfingens)、破伤风梭状芽胞杆菌(Cl.tetani)。

G^+杆菌，以有内芽胞为特征而使菌体膨大成梭形，如破伤风梭状芽胞杆菌菌体呈鼓槌形，可为其形态鉴别的特征。有些菌种能运动，有些菌种有荚膜，如产气荚膜梭状芽胞杆菌。厌氧生长，少数菌种耐氧。

有些菌种能水解糖、水解蛋白、破坏胶原、水解磷脂而使其具致病性。肉毒梭状芽胞杆菌可引致肉毒中毒病；Cl.difficile可引致假膜性结肠炎；产气荚膜梭状芽胞菌可引致气性坏疽、食物中毒和菌血症；破伤风梭状芽胞杆菌为破伤风的致病原菌。梭状芽胞杆菌属也生存于口腔中，从冠周炎和牙周炎中也可检到此菌属。

（六）芽胞杆菌属（bacillus）

芽胞杆菌属包含约50菌种，大多数为土壤中的植物腐生菌，与人类疾病有关的有两种，即炭疽杆菌（B.anthracis）和蜡样杆菌（B.cereus）。

4～10μm的G^+有芽胞形成和被覆荚膜的杆菌，呈链状排列。过氧化氢酶阳性，DNA中G+C为32～62mol%。

炭疽菌孢子可在土壤中生存数年，多由动物炭疽病而传染给人；蜡样杆菌可引起食物中毒，尤其食人已经被污染的再加热过的米饭，因此种菌具抵抗力强、不易杀灭的芽胞。偶尔从人类口腔中可分离出这个菌属，为口腔中的过路菌。

（七）真杆菌属（eubacterium）

真杆菌属包含约 30 多个菌种，他们的主要栖息地为小肠，有些菌种是口腔菌丛的成员。

G^+无芽胞形成的杆菌，菌体形状可以是一致的，也可以是多形态的，无动力或有动力。绝对厌氧。发酵或不发酵糖，发酵糖的产物为大量的醋酸、丁酸或甲酸。大多数菌种过氧化氢酶阴性，吲哚阴性、脂酶阴性。两个菌种常从临床标本中检出即迟缓真杆菌（E.lentam）和 E.limosum，前者无发酵性而后者具发酵性。

迟缓真杆菌主要栖息在小肠，在口腔和龈下菌斑以及龈沟内亦可检到，但数量不多。从软组织脓肿或术后创口或血培养中可检到此菌。E.limosum 可从人、鱼、啮齿动物体内检出，此菌与直肠脓肿和感染的术后创口有联系。

四、口腔 G^- 杆菌

（一）拟杆菌属（bacteroides）

拟杆菌为绝对厌氧的 G 短杆菌或球杆菌属，从前仅知拟杆菌属，近年由于新的命名学技术的采用又增加了两个新属，即卟啉菌属和普氏菌属，这些菌属均为牙菌斑、结肠和女性生殖道中占大比例的菌群。近年此菌属和菌种的分类见表 7-2-10。

表 7-2-10　类杆菌属、种的分类

细菌	主要定植部位
拟杆菌属亚种(Racteroides)	
脆弱类杆菌群	
脆弱拟杆菌(B.fragilis)	结肠
卵形拟杆菌(B.ovatus)	
多形拟杆菌(B.thetaiotaomicron)	
狄氏拟杆菌(B.distasonis)	
普通拟杆菌(B.vulgatus)	
卟啉菌属(porphynomonas)	
牙龈卟啉菌(P.gingivalis)	口咽部、龈下菌斑
牙髓卟啉菌(P.endodontics)	口咽部、感染根管
不解糖卟啉菌(P.asaccharolytica)	口咽部、龈下菌斑
普氏菌属(prevatella)	
中间普氏菌(P.intermedia)	口咽部、龈下菌斑
产黑色素普氏菌(P.melaninogenica)	口咽部、龈下菌斑
卢氏普氏菌(P.loeschi)	口咽部、龈下菌斑阴道
齿垢普氏菌(P.denticola)	口咽部、牙菌斑

G^- 无芽胞杆菌，不运动或以周生鞭毛运动，绝对厌氧。多数菌株硝酸盐还原阴性。脆弱拟杆菌　绝对厌氧、G 、无动性、无芽胞杆菌，有时可呈卵圆或短的杆菌，其体表的多糖荚膜为重要的毒力因素。加 $VitK_3$ 和血素（hemim）的血琼脂平板能促进生长，培养 48h 后菌落直径 1～3mm 表面光滑、边缘整齐，呈灰白色半透明或不透明。脆弱拟杆菌能引致严重的厌氧菌感染如腹内脓毒病、腹膜炎、肝或脑脓肿、创口感染和牙源性感染。这些感染一律均为内源性感染。

卟啉菌　G 短杆菌，具多形态性、无动性、绝对厌氧，在含冻溶血的培养基中生长时可呈黑色菌落。不酵解糖。牙髓卟啉菌胰蛋白酶阴性并且不凝集羊红细胞，牙龈卟啉菌和牙髓卟啉菌对氧十分敏感，在空气中不能存活。牙龈卟啉菌是侵略牙周组织的病原菌，破坏牙周组织引致牙周炎；牙髓卟啉菌多从感染的根管和牙周袋中被检出，引致根周脓肿或牙周炎。

普氏菌　G^- 杆菌、无动性，在血琼脂平板上的菌落为中央较黑而周缘呈灰或浅棕色。在含羊血或少量马血或无马血的琼脂平板上其色素加重，在含兔血琼脂平板上可见溶血现象。需血素和萘醌作为支持生长的物质。普氏菌属中的中间普氏菌是个确实的牙周病致病菌。

G^- 厌氧的拟杆菌属与牙周病的关系密切，由于含内毒素、胶原酶和蛋白酶，故能水解胶原侵袭牙周组织，但此菌属的纯培养物无致病性，与其他菌组合的混合感染中，它是个重要致病菌。

（二）短小杆菌属（parrobacteriam）

此菌属包含各式各样不同源的 G^- 小杆菌，其中在口腔中常居者为嗜血杆菌（haemophilus）、放线杆菌（actinobacillus）和艾肯菌（eikenella）。

G^- 微小的球杆菌，无动性、需氧或兼性厌氧，有些菌株有荚膜。嗜血杆菌生长需血中 x 因子，系由血红蛋白衍生的物质，或需 v 因子，系为脱氢酶的辅酶。从酵母菌和植物浸液或其他细菌的代谢产物获取维生素。伴放线放线杆菌（actinohacillus actinomycetemcomitons，简称 Aa）为可从口腔分离出的放线杆菌科中唯一的菌种，按原文应直译为伴放线共生放线杆菌，是由于此菌种可常从放线病病损中与放线菌亚种同时被分离出而得名。G^- 小而短（0.4～1μm）的直或弯曲的杆菌，带有圆的末端。电镜下可见菌体表面呈气泡样结构，新鲜的分离株有缴样结构，在次培养株上看不到。在血琼脂

平板上呈白色、透明、不溶血的菌落。CO_2 可促进其生长。在胰蛋白胨-大豆-血清-杆菌肽-万古霉素（tryplone-soy-serum-bacitracin-vancomytin）选择性琼脂培养基上呈白色透明星形的菌落，可作为其鉴别的特征。无氧酵解葡萄糖、果糖和甘露醇，多数菌株能分解过氧化氢，但不水解蛋白质。

艾肯菌（eikenella）是小肠和口腔常居菌丛的成员，其中啮蚀艾肯菌（E.corredens）与牙周炎相关。G⁻短的圆杆菌，无鞭毛、无芽胞、无荚膜。无动性。兼性厌氧。生长在非选择性培养基上时菌落侵蚀琼脂表面因而称啮蚀艾肯菌。生化反应极不活跃，不溶血、不产生吲哚，不产生硫化氢，不发酵糖，硝酸还原阳性，在 20%胆汁中能生长。

嗜血杆菌为人类口咽部常居菌，其中流感嗜血杆菌（H.influenzae）可引致脑膜炎、急性会厌炎、骨髓炎和关节炎。嗜血杆菌在急性牙源性感染和化脓性口腔感染中检出率高，但对其作用尚需研究。

伴放线放线杆菌包含较多的致病毒力因子，其中脂多糖（内毒素）和非内毒素的骨吸收因子可破坏牙槽骨。白细胞毒素可杀伤龈沟中的多形核白细胞，并能产生多形核白细胞趋化抑制因子、淋巴细胞抑制因子和杀上皮毒素，阻止白细胞向炎症集中，降低牙龈上皮的抵抗力。成纤维细胞抑制因子抑制胶原的合成，破坏结缔组织和上皮附着，使牙周袋形成。这些毒力因素搅乱了龈沟中的正常抵御能力，再加之其他合并感染的因素存在，遂使此菌在局部青少年牙周炎中和成年人破坏性牙周炎中起重要作用。

艾肯菌常可从预先已感染的创面检出，如拔牙后干槽症创面，或牙周炎病损区、骨髓炎病灶，对其确切的致病作用尚需研究。

（三）二氧化碳噬纤维菌属（capnocytophaga）

为龈上和龈下菌斑中的常居菌，可从牙周袋中分离出，既不像梭形菌又不像拟杆菌，在有 10% CO_2 的条件下生长故称为嗜二氧化碳的细菌。

G⁻长而薄细的杆菌，末端呈梭状，无芽胞，无鞭毛。兼性厌氧菌，嗜 CO_2 在 10% CO_2 环境中生长良好。在血琼脂平板上滑行生长，使菌落在琼脂表面上铺展开成薄而扁平的游动样（swarming），色粉红、黄或白，这点为其特征。此菌属包括黄褐二氧化碳噬纤维菌（c.orchracea）、生痰二氧化碳噬纤维菌（c.sputigena）、牙龈二氧化碳噬纤维菌（c.gingivalis）。三个菌种的生化反应见表 7-2-11。为口腔正常菌丛的成员，从牙龈炎，感染根管或干槽症标本中可检出此菌属，在悉生鼠中此菌属可引致牙槽骨吸收。

（四）梭杆菌属（fusobcterium）

G⁻纺锤形菌体的杆菌，无芽胞生成，不动，不发酵或弱发酵。绝对厌氧代谢碳水化合物或蛋白胨的主要产物为丁酸、乙酸、乳酸及少量丙酸、琥珀酸。在血琼脂平板上培养 48h 后菌落直径 1～2mm、扁平、边缘不齐，中间凸起，透明或不透明。具核梭杆菌（F.nucleatum）的选择性培养基为含结晶紫和红霉素，在其上生长紫色菌落。

表 7-2-11 二氧化碳噬纤维菌各菌种的生化试验反应

	黄褐二氧化碳噬纤维菌	牙龈二氧化碳噬纤维菌	生痰二氧化碳噬纤维菌
苦杏仁苷	+	−	+
七叶苷	+	−	+
葡聚糖水解	+	−	−
半乳糖	+	−	+
硝酸盐还原	−/+	−/+	+
明胶液化	−	−	+

/+：表示多数菌株为（−），少数菌株为（+）

此菌属为口腔、结肠和女性生殖道中的正常菌丛成员，它常与其他厌氧菌或兼性厌氧菌引致多细菌的联合感染如在口腔中的坏死溃疡性龈炎。此菌属所产生的毒性因子如蛋白酶、硫酸酯酶和内毒素以及有机酸等均可破坏牙周组织。口腔中常可分离出的几种梭杆菌的生化试验反应见表 7-2-12。

表 7-2-12 梭杆菌属几种菌株的生化反应试验

	具核梭杆菌	坏死梭杆菌	牙周梭杆菌	龈沟梭杆菌
葡萄糖	V	−	+	−
乳糖	−	−	−	−
蔗糖	−	−	−	−
七叶苷	−	−	−	−
吲哚	+	−	+	−
脂基质	+	+	−	−

V：表示各菌株间不同表现

（五）纤毛菌属（leptotrichia）

纤毛菌是口腔正常菌丛中的成员，早先曾将此菌属划归梭杆菌属，但其形态以纤毛为特征，按其命名 lepture 纤细，trichus 头发，遂立为纤毛菌属。其中颊纤毛菌（L.buccalis）为口腔常居菌。

G⁻纤细的纤毛直或稍弯的纤毛样杆菌，带有尖的末端，在菌体中可见沿长轴分布的G^+颗粒，绝对厌氧，初代培养需绝对厌氧环境，次代培养时微需氧即可，无动性，无芽胞。在厌氧血琼脂平板孵育2～3天后菌落直径2～3mm，无色表面光滑呈脑回样，边缘呈丝状。

常见于牙菌斑，成熟菌斑的麦穗样结构的核心即为此菌。虽然在牙周炎标本中可分离出类纤毛菌，但未发现此菌属与动物或人类疾病的联系。

（六）弯曲杆菌属（campylahbacters）

菌体形态为G^-细长呈螺旋样弯曲的杆菌，单极的菌毛附于菌体的一端，可动。微需氧环境中生长良好。在血琼脂平板上的菌落如水滴样。在口腔中常见的弯曲菌属细菌为唾液弯曲菌（C.sputorum）和简明弯曲菌（C.concisus），其生长均需特殊的物质，在厌氧条件下需补充延胡索酸盐或甲酸盐或硝酸盐。

龈沟和龈下菌斑中的常居菌，龈炎和牙周炎时，虽此菌检出率增多，但对其致病作用尚不清楚。

（七）沃廉菌属（wolinella）

为近年新命名的菌，由于首次分离到此菌者为美国细菌学家Wolin，故名沃廉菌（wolinella）。

G^-螺旋形弯曲或直的小杆菌，末端圆或尖，有1～2根鞭毛在菌体的一端或两端，能较快速地运动。在血琼脂平板上呈灰或淡黄色半透明到不透明的菌落，能嵌入琼脂。生化反应不活泼，不发酵糖，可产生H_2S，过氧化氢酶试验阴性。绝对厌氧，在CO_2 10%、N_2 80%、H_2 10%的环境中生长良好，其中H_2为绝对需要的生长因素。口腔中存在的菌种为直形沃廉菌（W.reeta）。

直形沃廉菌为龈下菌斑中的常居菌，可从人的龈沟或牙周炎标本中检出，其与疾病的联系尚未知。

（八）月形单胞菌属（selenomonas）

G^-弯曲或螺旋形杆菌，末端尖或圆，短细胞呈肾形或新月形，长细胞和链状细胞呈螺旋形。不形成荚膜，有16根以上鞭毛，在细胞分裂区新月形凹面中央排列成簇，可行活跃的波浪式运动。绝对厌氧，发酵糖、氨基酸和乳酸盐，发酵葡萄糖的产物为乙酸、丙酸和CO_2，不液化明胶。在人口腔中检出的菌种为生痰月形单胞菌（S.sputigina）。

可从人的龈沟中检出生痰月形单胞菌，但尚不知其与龈炎和牙周炎的联系。

五、口腔其他微生物群

（一）螺旋体（spirochaetes）

螺旋体是具有1个由原生质构成的中央圆柱体，周围包以细胞膜的螺旋形微生物，有3～5根轴丝插入原生质圆柱体的两端。轴丝收缩，使菌体扭曲呈螺旋样。其细胞壁与G^-细菌相似，但革兰染色不易着色。其运动方式或为沿长轴转动或由菌体细胞的屈曲。由于其弱折射的性质，故用暗视野显微镜或可用免疫荧光显微镜检视此菌。根据螺旋的数目、大小和规则程度可将螺旋体分为螺旋体、脊螺旋体、密螺旋体、疏螺旋体和钩端螺旋体5个属，其中密螺旋体和疏螺旋体存在于口腔中。口腔中的螺旋体多为绝对厌氧并且其生长需很低的氧化还原电势（约在-185mV以下），也需一些促生长的物质如动物血清和腹水，多数菌株以氨基酸为主要能源。由于其不易被普通染色剂着色，故可用镀银或姬姆萨染色。口腔内的密螺旋体（T.scolisdentium），又有齿垢密螺旋体（T.denticola）、曲齿密螺旋体（T.scoliodentium）、文森螺旋体（T.vincenti）、大齿密螺旋体（T.macrodentium）、口腔密螺旋体（T.orale）等5个菌种，其生化试验反应（表7-2-13）。

表7-2-13　口腔密螺旋体5个菌种的系列化试验反应

	齿垢	曲齿	文森	大齿	口腔密
轴丝数	2～3		4～6	1	1～2
氨基酸产氨	+	+	+	−	−
七叶苷	+	−	V		
明胶液化	+	+	+	+	+
H_2S	+	−		+	
葡萄糖	−	−	−	+	−
果糖	−	−	−	+	−
麦芽糖	−	−	−	+	−
甘露糖	−	−		−	−

V：表示各菌的不同表现

对螺旋体的致病毒力因素所知不多，内毒素可能在致病中起作用。梭螺菌混合感染可导致急性坏死溃疡性龈炎和文森咽峡炎。在进展性牙周炎病损中也可检到螺旋体。

（二）支原体（mycoplasma）

支原体是能生长在细菌培养基中最小的原核生物（prokaryote），实际上它无肽糖成分的细胞壁，仅由含脂肪和固醇（包括胆固醇）组成的原浆细胞膜包绕，因此具有形态的特性。在口腔中存在的支原体有Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ型口腔支原体、肺炎支原体、唾液支原体等。

大小约为0.2～0.3μm，细胞或呈球形，或为杆状、棒状和丝状。革兰染色阴性，姬姆萨染色呈淡紫色。多数为兼性厌氧，也有厌氧或嗜氧者。其赖以生长的能源为葡萄糖，或为精氨酸，还需补充以固醇或胆固醇，其营养要求高于一般细菌，基础营养物质外尚需人或动物血清以提供胆固醇和长链脂肪酸。在固体培养基上的菌落呈半球形，直径10～150μm，中央为有颗粒的不透明圆形，向下嵌人培养基中，边缘为扁平透明的环带，状如"荷包蛋"样，但肺炎支原体的菌落边缘无透明区，形态为桑椹状。口腔内几种支原体的生化试验反应见表7-2-14。

表 7-2-14 口腔内几种支原体的生化试验反应

	口腔Ⅰ型	口腔Ⅱ型	口腔Ⅲ型	唾液支原体
精氨酸	+	+	+	+
葡萄糖	−	−	−	−
甘露糖	−	−	+	−
磷酸脂酶	−	+	−	−

口腔内的几种支原体多栖息在牙菌斑和龈沟口腔粘膜等部位，也有定植在呼吸道者，为正常口腔中寄居数量较少的微生物，对其与口腔生态系的关系以及致病性尚待研究。

（三）病毒（virus）

病毒为非细胞形态的微生物，体积微小，结构简单，由DNA或RNA组成核心，外覆蛋白质外壳，专性细胞内寄生，以复制方式增殖。本节简述DNA和RNA两类病毒中与口腔有联系的病毒。

1.DNA病毒

（1）人类乳头瘤病毒（human papillomavirus，简称HPV）：约40%健康人正常口腔粘膜中有HPV，在中年男性占优势。此病毒可引起口腔鳞状乳头瘤和疣。

（2）疱疹病毒（herpesvirus）：此类病毒中的单纯疱疹病毒与口腔粘膜疾病有联系，一般认为，单纯疱疹Ⅰ型病毒（herpes simplex virus-Ⅰ）引致口腔和面部病损，即所谓"腰带上病损"，而单纯疱疹2型病毒引致生殖器病损，即所谓"腰带下病损"。

（3）水痘带状疱疹病毒（varicella-zoster virus）：在颌面部可引致沿三叉神经分布的带状疱疹。

（4）EB病毒（epstein-banr virus，简称EBV）：此类病毒在人群中广泛分布，大多数成年人对此病毒均有抗体，在初次感染后，潜伏于淋巴细胞中，为单核细胞增多症、非洲淋巴瘤（即Burkitt lymphoma）、中国南部男性人群中的鼻咽癌、口腔舌缘毛状白斑等疾病的致病因子。

2.RNA病毒 此类病毒中包括正粘病毒（orthomyxovirus）和副粘病毒（paramyxovirus）分别为流感和副流感的致病因子。麻疹病毒引致麻疹，柯萨奇病毒A引致手-足-口病，而柯萨奇病毒B可引致新生儿心肌炎。

（四）真菌（fungi）

真菌不同于细菌之处为真菌是真核生物（eukaryote），而细菌是原核生物（prokaryote）。随着医学临床上抗生素和皮质激素等药物的广泛应用，常使机体的正常菌丛受干扰，生态平衡失衡而致防御功能减弱遂使栖息在机体某些区域中的真菌成为机会致病菌而导致真菌病。真菌有酵母菌和真菌两种基本结构形式，某些真菌在不同时间内以两种形式存在而某些真菌只能以一种形式存在。这种形态的转换基于周围环境和营养物质的提供。一般，二形性的真菌在天然环境中以真菌形态生存而在组织中以酵母形态生存。酵母菌为圆或卵圆的单细胞，在光镜下所有的酵母均呈相同的形态。真菌为多细胞的，带有发挥特殊功能的各种特殊结构。真菌分类为酵母菌、纤毛样真菌和二形性真菌。与口腔疾病有关者为酵母菌中的念珠菌（candida），其中包括白色念珠菌（C.albicans）、热带念珠菌（C.tropicalis）、假热带念珠菌（C.pseudotropicalis）和星状念珠菌（C.stellatoidea）等。因口腔中能检出的主要是白色念珠菌，故对其生物学特性和致病性进行简述。

白色念珠菌细胞为圆形或卵圆形3.5μm×5～10μm大小的芽生酵母细胞，在较低温度或营养不足的条件下培养时可见到假菌丝。在沙保培养基上呈奶白色扁平或半球形菌落略带啤酒样香味。也可

形成圆的厚壁孢子。

在半数人群的口腔和肠道中均有念珠菌栖息，在正常状态下念珠菌很少引起疾病，只有在造成易感染条件时，念珠菌可引致体表或系统的念珠菌病，如粘膜念珠菌病，皮肤念珠菌病，呼吸道或尿道的念珠菌病，其导致的感染均为内源性，虽然也可出现交叉感染，但感染方式多为母亲-婴儿或婴儿-婴儿。造成口腔念珠菌病的易感染因素颇多，如慢性局部刺激、过多过度地使用广谱抗生素和激素，头颈部放射治疗，口腔粘膜上皮发育不良、内分泌或免疫功能紊乱，恶性肿瘤、不良修复体、严重的吸烟习惯等。上述诸因素之外，年龄因素也是不可忽视的，太小或太老的人群也易感念珠菌病。

（刘　正）

第三章　口腔微生物和口腔疾病

第一节　龋　　病

龋病是发生于牙体硬组织的感染性疾病。牙齿存在于口腔特定的环境之中，口腔是一个复杂的生态系，龋病的发生发展与此生态系中的微生物均密切相关。

一、细菌在龋病发生中作用的证据

细菌在龋病发生中作用的确定经历了一相当长的时期。关于龋病细菌学的研究可追溯到17世纪。那时，一些学者发现龋损害处有微生物存在。但是，他们并没有阐明这些牙面微生物在龋病发生中的作用。直到1881年，Milles和Underwood才第一次明确指出龋病是由细菌和细菌所产生的酸所造成的。接着，Miller从唾液和龋损害内分离出了30多种细菌。以后通过众多学者对人和动物的大量研究，细菌在龋病发生中的作用才被肯定下来。

细菌在龋病发生中作用的主要证据如下：

1. 无菌鼠不发生龋　这是由Orland等人(1955)所作的有名的无菌鼠诱龋实验所证实的。通过接种细菌到无菌鼠口腔，观察细菌与龋病发生的关系。他们的实验发现，当接种革兰阴性菌和肠球菌，或只接种肠球菌均可致鼠发生龋。而不接种细菌，即使喂以高蔗糖致龋饲料无菌鼠也不发生龋。Orland这一经典实验有力地证明了无细菌的参与就不会发生龋，平息了长达1个多世纪的细菌在龋病发生中作用的争论。

2. 未萌出的牙不发生龋　牙在萌出前，未与口腔环境接触，是不会发生龋的。牙只有在萌出后，接触了口腔环境，感染了细菌，才能发生龋。

3. 抗生素可减少龋病的发生和减轻其严重程度　早在1946年，Mcclure和Hewitt在鼠龋实验中发现，饲料和饮水中加人青霉素明显地减少了鼠龋的发生及其严重程度。以后，在人龋流行病学的调查资料中也发现，长期使用抗生素的病人，龋病的发病率明显低于未接受抗生素治疗者。显然，抗生素能减少龋病这一事实清楚地表明，细菌是龋病发病因素之一。

4. 龋损釉质和牙本质中可找到细菌　组织学研究表明，在龋损的釉质和牙本质内有细菌存在。扫描电镜和透射电镜的观察发现，在龋损釉质和牙本质小管内有大量细菌。

5. 细菌在体外能引起龋样损害　早在19世纪，Miller就在体外，将牙、唾液和面包一起孵育，产生了牙的脱矿。如将加热后的唾液与牙、面包一起孵育，牙则不会脱矿。此实验表明，唾液中的细菌发酵碳水化合物产酸而使牙脱矿。如加热唾液，其中的细菌被杀死，没有细菌参与，即使有碳水化合物存在，牙也不脱矿。20世纪以来，不少学者将菌斑与牙在体外孵育，同样也产生了龋样损害。

6. 龋病是可以传播的　1960年，Keyes等的动物实验证明龋病是可以传播的。他们将抗龋与龋活跃的仓鼠合笼喂养，或将龋活跃鼠的粪便放入饮水中，喂抗龋鼠，这两种方法均使抗龋的无龋仓鼠患了龋。后来，他们从龋活跃鼠粪便中分离出了一株纯链球菌，然后将此菌接种到无龋仓鼠的口腔中，结果使被接种的鼠产生了龋，并且从其口腔和粪便中分离出了相同的菌株。此实验是龋病细菌学研究上的一重大突破。实验结果说明龋病是可以传播的。龋病的传播性无疑更加确定了细菌在龋病发生中的作用。

二、致龋菌的致龋生物学特性

虽然长期以来，细菌在龋病发生中的作用已毋庸置疑，然而，在复杂的口腔菌系中，哪种或哪些细菌是龋病的特异致龋菌迄今尚未得到一致的结论。

龋病细菌学的研究是比较困难的。因为口腔是一细菌种类繁多的生态环境，在此生态环境中，细菌之间存在着共生、拮抗等复杂关系。各种细菌有

各自的代谢活动，产生不同的代谢产物。同时，口腔内只有 1% ~ 10% 的细菌可以培养出来。所以，细菌的量和质与龋病的关系就很难确定了。

多年来，龋病细菌学家们花了很多精力来研究龋病的细菌学。通过动物诱龋实验和人龋细菌学的流行病学研究清楚地表明了致龋细菌的特异性。一些细菌能致龋，而另一些细菌不致龋，一些细菌能致平滑面龋和窝沟龋，而另一些细菌只能引起窝沟龋，即不同的细菌具有不同的致龋能力见表 7-3-1。

表 7-3-1　不同细菌对动物的致龋力

细　菌	龋的类型			动物
	平滑面	窝沟	根面	
变形链球菌	+ + +	+ + +	+ +	鼠、仓鼠、猴
血链球菌	+	+ +	−	鼠
唾液链球菌	−	+	+	鼠、仓鼠
轻链球菌	−	+	−	鼠
粪链球菌	−	+	−	鼠
肠球菌	−	+	−	鼠
干酪乳杆菌	−	+	−	鼠
嗜酸乳杆菌	−	+	−	鼠
粘性放线菌	−	±	+ +	鼠、仓鼠
内氏放线菌	−	−	+	仓鼠

细菌的致龋性与以下生物学特性密切相关：

1. 产酸性和耐酸性　细菌发酵碳水化合物产酸是使牙脱矿的直接原因。动物实验证实，细菌的产酸性与其致龋性密切相关。如将失去了产生乳酸的能力的缺乏乳酸脱氢酶的变形链球菌突变株接种到动物口腔中，虽仍能在动物口腔中定居，但其致龋性较亲代菌株大为降低。对人类龋病细菌学的研究发现，龋活跃人群与抗龋人群相比，前者牙菌斑中的产酸菌较多。

细菌的致龋性不仅与产酸性有关，也与耐酸性有关。耐酸性，即细菌在酸性环境中生长繁殖和代谢的能力。菌斑中的产酸菌可酵解碳水化合物，产生有机酸，使菌斑 pH 下降。随着菌斑 pH 的下降，一些细菌则失去了产酸的能力，在临界 pH（5.5 ±）时，只有少数耐酸的细菌，如变形链球菌、乳杆菌能生长，并继续代谢产酸，使菌斑 pH 继续下降。所以，并非所有的产酸菌都能致龋，只有那些既产酸又耐酸的细菌才有强的致龋性。

2. 合成细胞内多糖与细胞外多糖的能力　大量的研究表明，细菌合成细胞内、外多糖的能力与其致龋性密切相关。

一些细菌能产生糖基转移酶，以蔗糖为底物合成细胞外多糖。细胞外多糖在龋病发生中的主要作用是：

（1）促进菌斑形成并参与菌斑基质的组成：细胞外多糖，特别是水不溶性葡聚糖能促进细菌粘附于牙面和细菌之间的集聚，从而加速菌斑的形成。同时，细胞外多糖参与了菌斑基质的组成，至少占菌斑基质组成的 1/3，其中主要是葡聚糖。水不溶性葡聚糖具有更强的粘附凝集作用和高的生物稳定性，不易被降解，在菌斑中既起到“粘结剂”的作用，将细菌粘附于牙面，又起着“骨架”作用，有助于维持菌斑的基本结构。

（2）生物屏障作用：细胞外多糖，特别是水不溶性葡聚糖是带电荷的、多分支的大分子物质，参与菌斑组成后，使菌斑的密度增加，渗透性大大降低，限制了菌斑内、外物质的交换，起到扩散屏障的作用。菌斑外的大分子物质和带电荷的缓冲物质不能进入菌斑，菌斑内的细菌代谢产物，如有机酸、多糖不容易扩散出去，也得不到唾液的缓冲，这样使大量有机酸堆积于牙面-牙菌斑界面上，而使牙面脱矿。

（3）作为胞外贮能形式：细胞外多糖可作为一种胞外贮能形式，在外源性碳水化合物缺乏时，水溶性胞外多糖在水解酶作用下降解成单糖，参与菌斑内的产酸活动。

细胞外多糖中，以水不溶性葡聚糖与龋病的发生更为密切。它能促进细菌在平滑面的定居，从而致平滑面龋。在龋活跃患者牙菌斑中，分离出的水不溶性葡聚糖较无龋者多。

细菌胞内合成的细胞内多糖对龋病的发生也很重要，它可作为细胞内的一种贮能形式。在外源性碳水化合物缺乏时，细胞内多糖被降解，其降解产物作为代谢底物，继续产酸和提供能量，这样，使菌斑内细菌产酸时间延长。Gibbons 等人的研究发现，菌斑中能产生胞内多糖的细菌数与龋病的发生密切相关。

菌斑中，不少细菌均能合成细胞内和细胞外多糖，但其能力有较大差异（表 7-3-2）。

3. 细菌对牙面的粘附能力　细菌要致龋，必须粘附到牙面上，在牙面上定居下来，生长、繁殖，进而形成牙菌斑，在牙菌斑这一特定的微生态环境下才能致龋。所以，细菌对牙面的粘附能力与

其致龋性密切相关，特别是致平滑面龋。口腔细菌对牙面及其他口腔部位的粘附能力是不一样的（表7-3-3），只有那些能粘附于牙面的细菌才能致龋。

表7-3-2　菌斑细菌合成多糖的能力

细　菌	细胞外多糖				细胞内多糖
	水溶性葡聚糖	水不溶性葡聚糖	果聚糖	杂聚糖	
变形链球菌	+	+	+	−	+
血链球菌	+	−	−	−	+
唾液链球菌	±	−	+	−	+
轻链球菌	±	−	−	−	+
粘性放线菌	−	−	+	+	+
内氏放线菌	−	−	−	+	+
衣氏放线菌	−	−	−	−	+
干酪乳杆菌	+	−	−	+	+
奈瑟菌	±	−	−	+	+

表7-3-3　部分细菌对不同口腔部位的粘附能力

细　菌	粘附的部位		
	牙面	舌背	颊粘膜
变形链球菌	+ + +	+	+
血链球菌	+ + +	+	+ +
唾液链球菌	+	+ + +	+ + +
轻链球菌	+ + +	+	+ + +
放线菌	+ + +	+ +	+
韦荣菌	+	+ +	+
奈瑟菌	+	+	+

三、主要致龋菌

1．乳杆菌　乳杆菌（lactobaccillus）是口腔中的正常菌群，可定植在口腔的各部位，但数量很少，仅占口腔细菌的1%。口腔中，乳杆菌的种类较多，与龋病关系密切的主要是嗜酸乳杆菌（L. acidophilus）和干酪乳杆菌（L. casei），前者主要分布于牙菌斑中，而后者在龋蚀的牙本质中较多。

（1）致龋特性：乳杆菌能酵解多种碳水化合物产酸，且是口腔中耐酸性最强的细菌。一些乳杆菌能合成细胞内和细胞外多糖。

（2）与龋病关系的研究：早在1915年，Kliglar就已报道，在龋损部位的乳杆菌数目较非龋损部位多。由于乳杆菌有强的产酸性和耐酸性，能诱发无菌鼠产生窝沟龋，唾液中的乳杆菌数量随龋损数的增加而增加，20世纪20年代后期对乳杆菌与龋病的关系进行了较多的研究，认为乳杆菌是致龋菌。

虽然乳杆菌在龋病病因研究中曾一度受到相当的重视，但随着对龋病病因的深入研究，发现乳杆菌在牙菌斑和早期釉质龋中所占的比例很小，在动物实验中不诱发平滑面龋，这些现象使人们对乳杆菌在龋病发生中的作用提出了怀疑，否定了它在龋病发生中的主导地位。但由于乳杆菌的极强产酸力和耐酸性及在龋损中大量存在，不能完全排除它在龋病中的作用。多数学者认为，乳杆菌不是龋病发生的初始致病菌，但参与了龋病的发展，主要涉及牙本质龋。在日益受到学者们关注的根面龋研究中也证实，乳杆菌是导致根面龋的致龋菌之一。

考虑到牙本质和牙骨质中的主要有机成分是胶原，为了探讨乳杆菌大量存在于牙本质龋和根面龋中的机制，近年来，学者们就乳杆菌对胶原的粘附进行了研究。Switalski等人（1994）所做的乳杆菌对牙根颗粒的粘附实验表明，乳杆菌大量地粘附在牙根颗粒上，并推测它们的相互作用是胶原介导的。Mcgrady（1995）和郭丽娟、刘天佳等（1996）有关乳杆菌对人Ⅰ型胶原的粘附实验表明：①乳杆菌具有识别人Ⅰ型胶原的能力，乳杆菌既能粘附到液体中的胶原上，也能粘附到包被在羟基磷灰石上的胶原上；②乳杆菌对胶原的粘附具有特异性；③pH对乳杆菌的粘附有显著影响，pH值越低，粘附量越大。由此可推测，局部低pH环境造成牙体组织脱矿，胶原暴露，此时胶原的暴露和低pH环境都有利于乳杆菌的大量粘附。这些研究揭示，乳杆菌对胶原的粘附是其大量定植于牙本质龋和根面龋的原因，乳杆菌对胶原的粘附被视为该菌的致龋毒力因子之一。

2．口腔链球菌　口腔链球菌是口腔中的常居菌，且数量较多，占唾液总菌数的1/2，舌背的45%，牙菌斑和龈沟的1/4以上。

常见的口腔链球菌有血链球菌、格登链球菌、唾液链球菌、变形链球菌群等。近年来，随着分类技术的发展，特别是细菌遗传学的研究，进一步澄清了细菌间种系发生关系，一些原来的分类被修正，同时分出一些新菌种。口腔链球菌分类的发展无疑为其与宿主生态关系的研究提供了更可靠的基础，从而正确理解口腔疾病发生的分子基础。

Bentley和Kawamura等于90年代，在16s rRNA序列比较分析基础上对链球菌属内种系发生关系的研究辨认出口腔链球菌分成4群，它们分别

以变形链球菌、唾液链球菌、口链球菌和咽峡炎链球菌为中心。

口腔链球菌在口腔内有其不同的定居部位。血链球菌主要分布于牙面，它是牙菌斑的初始定居菌。变形链球菌也主要分布于牙面，而唾液链球菌在舌背和唾液中较多。

口腔链球菌系产酸菌，能很快酵解糖产酸，24小时内最终 pH 可达 4。由于链球菌的产酸速度较口腔其他细菌快，因而认为链球菌与龋病关系密切。自 20 世纪 60 年代起就对链球菌与龋病的关系作了大量研究。链球菌致龋的动物实验发现，各种链球菌的致龋能力是不同的（表 7-3-1）。其中以变形链球菌群的致龋能力最强。

由于变形链球菌群的致龋力较其他口腔链球菌强，所以，自 60 年代后期起，人们把龋病细菌学的研究集中到变形链球菌群上。下面重点介绍变形链球菌群。

（1）变形链球菌群的致龋特性：人和动物的实验表明变形链球菌群是主要致龋菌，它的致龋能力较其他产酸菌强，不仅能引起窝沟龋，也能致平滑面龋。变形链球菌群强的致龋性与其致龋生物学特性有关。

1）产酸性和耐酸性：变形链球菌群能发酵多种碳水化合物产酸，在含蔗糖或葡萄糖的培养基中生长，液体培养基的最终 pH 及菌落表面的 pH 均较其他口腔链球菌低，由此可见变形链球菌群的产酸力较其他口腔链球菌强。

就其产酸速度而言，变形链球菌群较其他口腔细菌，如血链球菌、轻链球菌、粘性放线菌、内氏放线菌等快（表 7-3-4）。

表 7-3-4　口腔不同细菌的产酸速度

细　菌	在不同 pH 产生的酸（$\times 10^{-8}$mol/min）*			
	6.0	5.5	5.0	4.5
变形链球菌群				
血清型 a	63	48	26	13
c	55	1	27	16
d,g	8	26	4	–
血链球菌	28	17	8	2
轻链球菌	36	14	9	3
粪链球菌	26	34	18	4
粘性放线菌	5	–	4	–
内氏放线菌	3	–	3	–
衣氏放线菌	3	–	3	–

*在 2% 葡萄糖溶液中产生的酸

变形链球菌群不仅产酸力强、产酸迅速，且耐酸，其耐酸性较其他口腔链球菌强，仅次于乳杆菌（表 7-3-4）。变形链球菌群的耐酸性使它能在菌斑的酸性环境中生存并代谢产酸，发挥其致龋作用。从表 7-3-4 中可看出，在 pH 4.5 时，变形链球菌群仍能产生较多的酸，为其他口腔链球菌的 3～8 倍。

此外，由于变形链球菌群对糖的转运具有磷酸转移酶系统，使其在外源性糖浓度低时仍能有效地摄取糖，发酵产酸。

表 7-3-5　不同 pH 培养基菌斑细菌的生长情况

细　菌	在不同 pH 培养基的生长情况*		
	7.0	5.5	5.0
变形链球菌群	1.1	0.5	0.2
干酪乳杆菌	0.8	0.7	0.6
粘性放线菌	1.3	0.2	–
轻型链球菌	0.7	0.04	–
血链球菌	0.9	0.4	–
唾液链球菌	0.9	0.2	–

*厌氧培养 53 小时后细菌悬液的 OD 值（光密度）

2）合成细胞外多糖和细胞内多糖：变形链球菌群能以蔗糖为底物合成胞外葡聚糖和果聚糖，一般葡聚糖的量多于果聚糖。除合成细胞外多糖时，大部分变形链球菌能合成细胞内多糖。水不溶性葡聚糖介导变形链球菌在牙面的粘附，参与菌斑基质的形成，促进菌斑的成熟，是变形链球菌群致龋的重要毒力因子。水溶性葡聚糖、果聚糖和细胞内多糖则在外源性糖缺乏时，作为代谢底物，提供能量和产酸，使变形链球菌群在无糖供给时仍能继续产酸，延长产酸时间，从而增加其致龋性。

3）对牙面的粘附能力：变形链球菌群对牙面有很高的亲和力，牙面是变形链球菌群在口腔内的主要定居部位。变形链球菌群对牙面的选择性粘附与其致龋性密切相关，它对牙面的粘附使其具有致平滑面龋的能力，而其他细菌很少能致平滑面龋。

变形链球菌群对牙面的选择性粘附与其胞壁的成分密切相关。胞壁的脂磷壁酸通过带负电的磷酸根基团结合到胞壁的蛋白上、形成复合物，此复合物与变形链球菌群的疏水性密切相关。李鸣宇、刘正（1994）的研究表明，脂磷壁酸是 GTF 在变形链球菌细胞表面的受体，促进 GTF 结合到菌细胞表面，从而调节菌细胞对牙面的粘附。

变形链球菌群细胞表面分布有大量大分子类物质，这些大分子物质在对牙面的粘附中起着重要作用。S.mutans（c）的表面蛋白 P_1（又称Ⅰ/Ⅱ、Pac、B或IF）是目前研究最多的，且认为是变形链球菌的较肯定的粘结素，分子量为185000，具有较强的抗原性。其他变形链球菌也产生 P_1 样表面蛋白，它们分别命名为：S.mutans（f）SR，S.sobrinus（g）SpaA，S.sobrinus（d）Pag。它们一部分以共价键结合于细胞壁，一部分在表面蛋白释放酶作用下脱离胞壁，分泌到培养基中。采用间接免疫金技术（indirect immunogold technique），电镜下观察证实，与菌细胞结合的表面蛋白主要位于菌细胞表面的“毛状外膜”层（fuzzy coat layer）。由于菌毛能伸长足够长度来克服静电斥力，使菌毛内这些大分子物质易与获得性膜中的蛋白结合，从而促进变形链球菌对牙面的粘附。Russell（1986）和黄定明、罗宗莲（1995）等用 ^{125}I 标记的 P_1 直接检测纯化的 P_1 对获得性膜的粘附能力，结果表明，P_1 能有效地粘附到获得性膜上。詹玲、刘天佳等（1997）对变形链球菌地方株（c）对唾液获得性膜粘附分子机制的研究表明，变形链球菌地方株（c）有4种蛋白成分参与了对获得性膜的粘附，它们是 P_1、GTF及分子量为117000的非含糖蛋白和分子量为127000的含糖蛋白。获得性膜中与以上4种蛋白特异结合的受体是：P_1 和分子量为117000的蛋白与IgA降解片段和淀粉酶受体结合；分子量为127000的蛋白主要以IgA降解片段为受体；GTF以淀粉酶为主要受体。此结果提示，变形链球菌对获得性膜的粘附是多种粘结素与多种唾液受体共同作用的结果。

在人类口腔中，释放入唾液的游离状态的表面蛋白封闭唾液中凝集素与表面蛋白的结合位点，竞争性抑制游离唾液凝集素对细菌表面蛋白的结合，有利于细菌表面蛋白与获得性膜的结合，从而间接促进变形链球菌的粘附。游离的表面蛋白也可能直接与获得性膜结合，阻止变形链球菌表面蛋白与获得性膜作用，从而抑制变形链球菌的粘附。

大量的研究表明，变形链球菌的疏水性与其表面蛋白密切相关。菌株的疏水蛋白含量越多，疏水性越强，其粘附性也越强。Simonson（1981）、Steart（1984）、李梅（1990）等用蛋白水解酶处理变形链球菌后，细菌的疏水性下降，对唾液包被的羟磷灰石的粘附也减少。Koga（1990）用基因工程将疏水株的合成表面蛋白Ⅰ/Ⅱ的蛋白基因（SpaP）转移给不能合成该蛋白的亲水菌株，结果使失去SpaP的疏水株不能合成表面蛋白Ⅰ/Ⅱ成为亲水株，其表面疏水性下降，粘附能力也降低，而获得SpaP亲水菌株能合成表面蛋白Ⅰ/Ⅱ，变成疏水株，表面疏水性增高，粘附能力提高。该研究更清楚地说明了SAⅠ/Ⅱ对变形链球菌的疏水性及粘附性起着重要作用。

大量免疫学的研究表明，表面蛋白Ⅰ/Ⅱ、SpaA参与了变形链球菌在牙面的粘附。不少学者用表面蛋白Ⅰ/Ⅱ、SpaA的免疫血清、单克隆抗体阻止或减少了变形链球菌在获得性膜上的粘附和在动物口腔内的定居。这些研究直接表明变形链球菌的表面蛋白表面Ⅰ/Ⅱ、SpaA是该菌的粘结素，与其在牙面的粘附密切相关。

目前，已将编码上述蛋白的结构基因克隆，并对其进行序列分析，基因名称和长度见表7-3-6。遗传学研究表明，编码变形链球菌表面蛋白 P_1 和 P_1 样蛋白的结构基因具有同源性。Ma（1991）、储冰峰、赵皿（1996）采用PCR技术，从不同血清型变形链球菌和一些口腔常居菌均扩增出大小一致的spaP基因的DNA片段，提示该基因部分序列广泛存在于变形链球菌和部分口腔常居菌。同样，P_1 和 P_1 样蛋白也具有广泛的同源性，其氨基酸序列组成有许多共同点：都有一个由38～39个氨基酸残基构成的信号序列；一个位于N端3个前后排列的由82个氨基酸残基构成的重复序列，富含丙氨酸，即A区，形成α-螺旋结构，与疏水性有关；分子中段为3个前后排列的由39个氨基酸残基构成的重复序列，富含脯氨酸，即P区，伸展形成β片层结构；C端由富含脯氨酸的肽段构成，并跨越细胞壁。此外，研究表明，变形链球菌表面蛋白具有共同的抗原决定簇，P_1 和 P_1 样蛋白的某些肽段在不同血清型变链球菌中有交叉反应。Munro等人（1993）的研究结果证实，$P_1$816-1213肽段在6个变形链球菌血清型中有交叉反应。Okakashi等人（1993）用鼠抗rPac抗血清作表位扫描分析（epitope scanning analysis）表明，rPac 362-373肽段可能是S.mutans Pac和S.sobrinus Pag的主要交叉反应抗原决定簇。Lee等人（1989）将编码表面蛋白Ⅰ/Ⅱ的SpaP基因经插入失活后转

入 S.mutans NG5（C），构建了表面蛋白Ⅰ/Ⅱ缺陷同源突变株，此突变株不再产生表面蛋白Ⅰ/Ⅱ，丧失了对唾液包被的羟磷灰石的粘附能力，有力地证明了表面蛋白Ⅰ/Ⅱ参与了变形链球菌对唾液蛋白的粘附。进一步的研究表明，参与粘附的主要功能区可能是：$P_1$816-1213 或表面蛋白Ⅰ/Ⅱ 1005-1044。变形链球菌参与粘附的表面蛋白和活性片段在不同血清型变形链球菌中存在交叉反应，提示变形链球菌参与细菌粘附存在一组同功蛋白。

表 7-3-6　变形链球菌群表面蛋白的基因名称

	表面蛋白	基因名称	基因长度(bp)
S.mutans (c)	Ⅰ/Ⅱ、P_1	SpaP	4683
	Pac	pac	4695
S.mutans (f)	SR	sr	4667
S.sobrinus (g)	SpaA	SpaA	4584
(d)	Pag	pag	

目前认为，P_1 和 P_1 样蛋白参与了变形链球菌与牙面的非蔗糖依赖性粘附，对变形链球菌在牙面的初始粘附起着重要作用，但与唾液蛋白的结合是低亲和力的。P_1 和 P_1 样蛋白不是唯一的变形链球菌的粘附因子。

此外，变形链球菌在 GTF 作用下以蔗糖为底物合成的葡聚糖，特别是水不溶性葡聚糖在变形链球菌对牙面和其他细菌的粘附中起着重要作用。其可能机制是：①菌细胞表面存在有葡聚糖的特异受体结合，此种受体可以与葡聚糖结合，介导同种或异种细菌间的集聚。菌细胞表面的葡聚糖受体有 GTF 和葡聚糖结合蛋白（glucanbinding proteins，简称 GBP）。菌细胞表面结合的 GTF 对葡聚糖有很高的亲和力。Landale 等人（1987）的研究揭示，葡聚糖与 GTF 的结合部位位于 α-1，6 糖苷键区域。近年来，已从 GTF 中分离出葡聚糖结合活性基团。Wong 等人（1990）的研究表明，GTF-S 和 GTF-I 结合葡聚糖的活性区域主要位于酶的羧基端 1/3 处，结合葡聚糖的活性基因与全酶的氨基酸组成相似，但不具酶活性。Lis 等（1995）对变形链球菌 GS5 的 GTF-S 的 C 终端葡聚糖结合范围的 5 个由 65 氨基酸组成的重复单位在葡聚糖结合中作用的研究表明，其中 4 个重复单位是结合葡聚糖所需的最低范围。GBP 是从细胞表面分离出的一种缺乏 GTF 活性、具有凝集素样作用的蛋白。它是特异基因的产物，并不是 GTF 分解的肽段。它能特异地与葡聚糖中的 α-1，6 键结合。现已从 S.sobrinus 6715、S.mutans Ingbritt 和 S.cricetus AHT 分离出 GBP。编码基因已被克隆，并测定其序列。Banas（1990）等的研究表明，GBP 与 GTF 的氨基酸序列有相同的区域存在，且氨基酸的组成与 GTF 的活性基团组成相似，提示葡聚糖结合蛋白可能具有与 GTF 相似的结合葡聚糖的机制；②葡聚糖带负电荷，可粘附到牙面或获得性膜上。葡聚糖一端与牙面结合，另一端与细菌表面的葡聚糖受体结合，这样就介导细菌不可逆地粘附到牙面上，而且这种粘附可在大于 10nm 的距离发生；③游离状态的 GTF 由于其氨基酸组成使其具有离子和疏水部位结合的潜力，它们能结合到获得性膜上或釉质表面。吸附状态的 GTF 仍具有生物活性，能有效地利用蔗糖为底物在牙面合成葡聚糖，促进细菌对牙面的不可逆粘附。

由此可见，葡聚糖在细菌与细菌、细菌与牙面之间起桥梁的作用，有效地促进了细菌之间的集聚和细菌对牙面的粘附，加速了菌斑的形成。

目前，对 GTF 的结构和特性尚不完全清楚。GTF 是一复杂的酶系统，迄今，已证实变形链球菌至少有三种 GTF：GTF-I，合成水不溶性葡聚糖；GTF-SI，合成水不溶性和水溶性葡聚糖；GTF-S，合成水溶性葡聚糖。它们分别由基因 gtf B（gtf I）、gtf C（gtf SI）和 gtf D（gtf S）编码。gtf B 和 gtf C 与变形链球菌蔗糖依赖性粘附密切相关，失活 gtf B、gtf C 基因则使变形链球菌失去了对光滑面的粘附。仅有单一 gtf B 基因的变形链球菌菌株合成的水不溶性葡聚糖少，插入 gtf C 基因可增强其合成水不溶性葡聚糖的能力。Fukushime（1992）等人进行了 S.mutans gtf C 基因在 S.milleri 中的表达实验，使后者合成了 GTF-SI，产生了蔗糖依赖性粘附。储冰峰、赵皿（1995）根据变形链球菌 gtf B 基因序列，设计一对寡核苷酸引物，构建了 gtf B 基因部分 DNA 克隆。边专、樊明文等（1995）将 gtf 基因在体外插入失活后转入变形链球菌菌体内，经 Southern、Western 印迹试验证明定点突破，只有单一 GTF 酶缺陷，成功地筛选出变形链球菌 MT 8148（C）各 GTF 缺陷株，并通过大肠杆菌-链球菌穿梭质粒，将 gtfB 基因转化至变形链球菌 GTF-I 缺陷株，获得了 gtf B 基因的再表达。通过扫描电镜观察发现，菌体表面

丝状、不定形物质主要是GTF-I酶所产生的水不溶性葡聚糖，从而证实了水不溶性葡聚糖在介导变形链球菌粘附中的作用。

刘天佳、Gibbons等的研究（1990）表明，变形链球菌中的一些菌株对组成牙本质和牙骨质的主要成分——胶原有很强的亲和力，这促进了它们在根面的粘附，可能与根面龋的发生有关。

由于变形链球菌群具有上述致龋菌必备的生物学特性，故它被认为是主要致龋菌。但是，不同菌种（species）及同一菌种内各不同菌株（strains）的致龋能力是有差异的。研究表明，变形链球菌群中，变形链球菌（S. mutans）和远缘链球菌（S. sobrinus）是致人类龋损的主要菌种，前者在人类口腔中的检出率最高（90%），而后者的产酸能力和合成水不溶性葡聚糖的能力最强。而且，同一种群或同一血清型中，菌株间的致龋性是不同的。

Alaluusua等（1991）的研究发现，从不同龋易感者口腔中分离出的相同血清型的变形链球菌产生相同类型的细菌素（bacteriocin），但菌株间细胞素活性存在着相当大的差异。刘天佳等（1998）对来自世界3个不同地区的45株血清型c变形链球菌的限制性片段长度多态性（RFLP）的研究表明，它们具有明显的异质性。同一种群内菌株间的遗传多态性是其致病性差异的基础。

（2）变形链球菌群与龋病关系的研究：由于变形链球菌群特有的致龋力，近30多年来，人们对该菌与龋病的关系作了大量的研究。

随机人群的横向流行病学调查表明变形链球菌群与龋病的发生呈正相关关系。

1）菌斑中变形链球菌群的检出率与口内患龋情况呈正比，即龋齿多，变形链球菌群的检出率就高。

2）龋损部位菌斑中变形链球菌群的比例较无龋牙面高。

3）变链球菌群在龋损害部位的分布是：在龋损害内多，而在远离龋损害的牙面上少。

流行病学追踪观察进一步说明了变形链球菌群与龋病发生的关系。追踪观察证明，唾液或牙菌斑中变形链球菌群的阳性检出率与随后龋病的发生呈平行关系。

在龋病免疫学方面的研究也有力地说明了变形链球菌群与龋病的关系。对动物，特别是灵长类，已能用变形链球菌群制成的疫苗使其获得抗龋力。

尽管很多资料都说明了变形链球菌群与龋病有着极为密切的关系，但还有很多问题值得进一步探讨。主要问题是：①动物致龋实验中，除了变形链球菌群可诱发龋病外，其他细菌，如肠球菌、轻链球菌、粘性放线菌和唾液链球菌等也可诱发龋。②变形链球菌群检出率和数量与龋病活跃性关系不是恒定不变的，在龋病的不同时期，变形链球菌群的检出率是波动的。这些说明变形链球群的致龋作用是很复杂的。

综上所述，根据现在的研究，可得出以下结论：变形链球菌群与龋病的发生密切相关，是主要致龋菌，但不是唯一的致龋菌。

3. 口腔放线菌　放线菌（actinomyces）是口腔中最常见的革兰阳性丝状菌，主要定植在牙面，占牙菌斑培养细菌的35%～85%，其次是龈沟和舌背。人类口腔中主要放线菌有：粘性放线菌（V. viscosus）、内氏放线菌（A. naeslundii）、溶牙放线菌（A. odontolyticus）和衣氏放线菌（A. israelii）。口腔内定植的放线菌种类随宿主的年龄和定植部位而异。在幼儿口腔中，以内氏放线菌占优势，而在成年人口腔中，粘性放线菌较多。

（1）致龋特性：

1）产酸性：所有放线菌均能发酵葡萄糖、蔗糖、麦芽糖和果糖，发酵糖的终末产物受环境条件的影响。在CO_2缺乏时，仅产生乳酸，而在有CO_2时，可形成琥珀酸、甲酸和乙酸。在有氧存在时，主要终末产物为乙酸、CO_2及少量乙醇。

2）合成细胞外多糖和细胞内多糖：一些放线菌能合成细胞外果聚糖或杂聚糖及细胞内多糖。

粘性放线菌在含蔗糖的培养基中能合成果聚糖。果聚糖以果聚糖型果聚糖为主，由β-（2，6）呋喃果糖糖苷键组成。果聚糖的合成是在粘性放线菌分泌的果糖基转移酶（FTF）的作用下形成的。FTF的分子量为220000，由2～3个分子量为80000的亚基所组成，对底物的识别具有特异性。FTF对蔗糖的亲和力（Km）为12mmol/L，最适pH为6.8。酶的活性与细菌生长平行，与核糖核酸的合成同步。多糖合成的最大量是细菌生长的对数期（18～24h），静止期多糖的合成停止。一些二价阳离子，如Mg^{2+}、Ca^{2+}及$NaHCO_3$具有促进酶活性的作用。$NaHCO_3$的作用可能是其缓冲了培养

基中的酸性产物的间接作用所致。EDTA 和浓度在 100μg/ml 以上的 NaF 及一些抑制蛋白合成的药物能抑制该酶的活性。

粘性放线菌和内氏放线菌能利用葡萄糖、蔗糖和棉子糖等合成杂聚糖。经 DEAE-Sephadex 分析表明，这类多糖由两部分组成，一部分主要含葡萄糖，另一部分含 N-乙酰葡糖胺、半乳糖、糖醛酸和少量蛋白质。

在有适宜底物的培养基中生长，粘性放线菌、内氏放线菌和衣氏放线菌等还能合成糖原样的细胞内多糖。一般认为，细胞内多糖的合成是环境中某些因素，如底物供给受限，影响细菌生长时合成的。因生长在新鲜培养基中的菌细胞内几乎没有糖原颗粒存在，而在陈旧培养基中，菌细胞内糖原颗粒增多。

3）对牙面的粘附：一些放线菌，如粘性放线菌、衣氏放线菌和溶牙放线菌对牙面有很高的亲和力，以很高的数目粘附到牙面上。牙面获得性膜中的一些成分，如富脯蛋白和富酪蛋白明显地促进了它们的粘附。此外，它们对组成牙本质和牙骨质基质的主要成分——胶原也有很强的亲和力，这促进了它们在根面的粘附。

菌斑中，放线菌常作为球菌的粘附支架，形成谷穗状结构，加速菌斑的形成。Beckers 等（1982）的研究发现，随着菌斑的成熟，粘性放线菌的量不断增加。

放线菌粘附分子机制的研究揭示，放线菌的粘结素主要存在于细胞表面的菌毛上。菌毛有两种，分别叫菌毛Ⅰ、菌毛Ⅱ，其功能和抗原性截然不同。这两种菌已在促进放线菌对口腔表面及与其他细菌的集聚方面有不同的作用。

目前，已提纯了菌毛Ⅰ、菌毛Ⅱ，并制备出多克隆抗体和单克隆抗体。Yueng（1990）已将粘性放线 T14V 的编码菌毛Ⅰ、菌毛Ⅱ亚单位的基因克隆，它们分别编码分子量为 54000 和 59000 的蛋白，其氨基酸序列比较分析表明，两者间仅有 34％的同源性，故认为菌毛Ⅰ和菌毛Ⅱ无相同的抗原决定簇。

用粘性放线菌突变株和抗单一菌毛抗血清作粘附实验表明，菌毛Ⅰ能促进粘性放线菌对唾液包被的羟磷灰石（S-HA）的粘附，此粘附不被乳糖所抑制。但抗菌毛Ⅰ的单克隆抗体和抗菌毛Ⅰ亚单位分子量为 54000 的抗体不能抑制粘性放线菌对 S-HA 的粘附。因此，Cisar（1991）和 Nesbitt（1992）等认为分子量为 54000 亚单位不是菌毛Ⅰ的粘结素，菌毛Ⅰ的粘结素活性部位可能位于菌毛Ⅰ远端非常小的、尚不清楚的蛋白上。抗菌毛Ⅰ的单克隆抗体沿着菌毛长轴方向附着上去，而多克隆抗体则通过阻止受体与菌毛上粘结素的结合而抑制粘附。Leung（1990）等用胶体金标记的富脯蛋白检测菌毛Ⅰ结合位点的结果也证实了这一推测。

菌毛Ⅱ主要介导放线菌与变形链球菌、血链球菌、牙龈普氏菌及具核梭杆菌等细菌的集聚和对上皮细胞的粘附。但许多集聚反应可被乳糖所抑制。菌毛Ⅱ调节细菌间集聚反应的机制是非常复杂的，目前认为β-乙酰半乳糖及其相关结构是菌毛Ⅱ的受体。Ellen 等（1992）认为，菌毛Ⅱ的粘结素成分可能是含有精氨酸-酪氨酸的短肽，对热和胰蛋白酶敏感，通过加热菌细胞可消除放线菌与其他细菌和集聚。曾认为只是菌毛Ⅰ促进了粘性放线菌对牙面的粘附，但最近 Stromberg 等（1992）的研究发现，菌毛Ⅱ也能促进粘性放线菌对 S-HA 的粘附，粘性放线菌通过菌毛Ⅰ和菌毛Ⅱ的共同作用粘附于牙面，只是两种菌毛的粘结素成分、受体及结合方式不同而已。赵丽娟、刘天佳等（1996）对粘性放线菌粘结素和唾液受体的研究也证实了以上结论。

此外，放线菌产生的涎酶（又称神经氨酸酶）也可促进其与其他细菌、上皮细胞及红细胞的粘附。其机制是涎酶使宿主细胞膜上的糖蛋白及糖脂成分发生改变，暴露出半乳糖及相关成分，而半乳糖是放线菌菌毛Ⅱ及其他一些细菌的受体，从而促进了细菌的粘附。同时，涎酶也可作用于唾液粘蛋白，使其释放出涎酸，暴露出半乳糖残基。目前，Yueng 等（1993）运用分子遗传技术已从粘性放线菌中克隆出编码涎酶的基因（nanH），并对其序列进行了测定。nanH 基因由 2703 个 p 组成，编码 901 个氨基酸，分子量为 9287，等电点 5.72，G+C的克分子百分含量为 71％。涎酶在中央区及氨基末端有几个主要疏水区。中央疏水区由 5 组前后排列的含 12 个氨基酸的重复序列组成。用 Southern blotting 法证明，粘性放线菌 T14V 与其他放线菌的涎酶基因具有同源性。

（2）与龋病关系的研究：口腔放线菌可发酵多

种碳水化合物产酸，使菌斑pH降至5以下，且对牙面有很高亲和力，特别是根面，一些放线菌还能合成细胞内和细胞外多糖。这些特性决定了它在龋病中的作用。

动物实验表明，粘性放线菌和内氏放线菌能诱发大鼠、仓鼠产生根面龋和窝沟龋。

桂和明等人（1989）在体外用粘性放线菌造成了人牙根部的早期龋损，但与变形链球菌相比，所致的龋损较轻。

根面龋细菌学的研究也发现，根面龋中粘性放线菌和内氏放线菌的数目增加。

到目前为止，放线菌与龋病发生关系的研究资料较少，有待进一步研究，但它在根部龋中的作用已引起了人们的关注。目前普遍认为，根部龋的主要致病菌是变形链球菌，但粘性放线菌在根部龋发生中的协同作用是不能忽视的。Sipos（1986）等报道，变形链球菌和粘性放线菌联合致龋能力较它们单独感染动物的致龋力强。Bowen等（1988）等报道，在有龋和无龋根面菌斑中，粘性放线菌的代谢活性不同，龋损根面菌斑细菌代谢活性明显高于无龋根面菌斑，这一现象说明粘性放线菌可能与根面龋发生有关。

4. 与龋病相关的其他细菌　除上述主要致龋菌外，口腔中还有很多细菌可能与龋病有关。

（1）韦荣菌（veillonella）：韦荣菌系口腔中的正常菌群，从口腔的各个部位均可分离到。占牙菌斑培养细菌的2%以上，随着菌斑的成熟，菌斑内厌氧程度增加及其微生物代谢的变化，该菌的比例会随之增加。

韦荣菌缺乏葡萄糖激酶（glucokinase）和果糖激酶（fructokinase），不能发酵碳水化合物和多元醇，但能产生甲基丙二酰辅酶A，利用一些碳水化合物代谢的中间产物，如乳酸为代谢底物，将乳酸变为较弱的乙酸和丙酸。韦荣菌代谢乳酸的能力可使菌斑中的pH升高，减弱乳酸的作用，从而减小变形链球菌等产酸菌的致龋作用。李杰、岳松龄（1990）等的研究发现，将韦荣菌与变形链球菌、血链球菌、唾液链球菌、干酪乳杆菌及粘性放线菌分别或混合培养，结果除唾液链球菌外，使其他致龋菌培养液的pH值均升高，培养液中乳酸含量大大减少，而乙酸和丙酸的含量增加。

韦荣菌对牙面的粘附力较弱，但当牙面上一旦有革兰阳性菌粘附上去时，韦荣菌随之移入，使菌斑量明显增加。这说明韦荣菌可借助于牙面上的革兰阳性菌而粘附于牙面上，在菌斑的形成中也起了一定作用。Lilje-mark、Gibbons、李杰和岳松龄等的研究发现，韦荣菌与变形链球菌、粘性放线菌、血链球菌及唾液链球菌等一起培养时其粘附量明显增加。一些学者的研究认为上述细菌产生的GTF和葡聚糖可能参与了此粘附过程。Auton等研究发现，唾液链球菌胞壁蛋白中含有韦荣菌结合蛋白，它起着受体的作用，缺乏此蛋白的变异菌株则不能凝集韦荣菌。Barry等对变形链球菌与韦荣菌间相互粘附的研究也发现，变形链球菌胞壁中存在着与韦荣菌结合的受体。

此外，动物诱龋实验发现，韦荣菌与其他致龋菌混合感染动物口腔能降低其致龋性。有学者将韦荣菌与变形链球菌一起感染无菌鼠，比单独接种变形链球菌所致的龋少。

综上所述，韦荣菌能增加菌斑的量，同时又能升高菌斑的pH，在牙菌斑生态系和抑制龋病的发生中起有一定作用。

（2）奈瑟菌（Neisseria）：口腔中常见的奈瑟菌有微黄奈瑟菌（N. subflava）、黄色奈瑟菌（N. flava）、干燥奈瑟菌（N. sicca）和粘液奈瑟菌（N. mucosa）。从口腔的多数部位均可分离到，如唾液、龈沟及牙菌斑等。

与血链球菌一样，奈瑟菌是最早定居于牙面的细菌之一。在牙菌斑中，奈瑟菌主要位于菌斑表层，在年轻菌斑中较老年菌斑多。这可能是因奈瑟菌是需氧菌，菌斑早期的高氧压环境利于它的生长，随着菌斑的成熟，氧压降低，奈瑟菌的数量也随之减少。

口腔奈瑟菌与龋病的关系尚不很清楚。由于一些奈瑟菌株能代谢乳酸，生成弱酸——乙酸和丙酸，据此，人们推测奈瑟菌可能会降低牙菌斑的致龋活性。但是，与韦荣菌不同的是，口腔奈瑟菌可发酵糖产酸，并在有蔗糖的情况下可合成细胞外多糖。一些学者的研究发现，在含麦芽糖的培养基中，干燥奈瑟菌产生的酸可使釉质脱矿。在含蔗糖的培养中，奈瑟菌产生的多糖荚膜能使无荚膜的细胞集聚，且这种聚集不因葡聚糖的降解而解聚。荚膜还可被其他微生物的生长所利用。黄色奈瑟菌在含蔗糖的培养基中合成的支链淀粉比蔗糖更易被变

形链球菌和乳杆菌所利用。Willcox 等（1990）的研究还发现，奈瑟菌与变形链球菌之间可相互集凝。此外，奈瑟需氧菌能促进厌氧菌的生长。因此，认为奈瑟菌在菌斑的形成和龋病的发生中起了一定作用。

(3) 颊纤毛菌（Leptotrichia buccalis）：颊纤毛菌是牙菌斑的常居菌，其体积大，常作为球菌粘附的支架，形成谷穗状结构。此菌能发酵碳水化合物产生乳酸和乙酸。该菌毒力小，除在菌斑中作为球菌的支架，促进菌斑形成外，在龋病发生中的作用尚不很清楚。

四、人类不同类型龋损中的相关微生物

人类龋病微生物的研究发现，在不同类型的龋损中，微生物的组成是有差异的。这主要是由于牙面不同部位局部微生态环境的不同和各种微生物生物性能的差异，使微生物选择不同的部位定居、致龋，从而决定了它们在不同类型龋损中的分布。

1. 与釉质龋相关的微生物　在平滑的釉质表面，由于其平滑的解剖外形，决定了只有那些对釉质有高亲和力的微生物才能在此部位定居，继而致龋。微生物学的研究表明，在平滑的釉质表面，微生物的组成是很复杂的，且在龋病发生期间，微生物的组成比例不断发生变化，一些细菌数量增加，而另一些细菌减少。从一些研究的资料发现，随着龋病的发生，变形链球菌、放线菌、乳杆菌和酵母菌的数量增加，而血链球菌和韦荣菌减少，其中以变形链球菌和乳杆菌的变化显著。

在所有的釉质龋损中，几乎都发现了变形链球菌和乳杆菌。但是，从早期平滑面釉质龋，即白垩斑采集的菌斑标本中，变形链球菌的比例明显高于邻近健康牙面，而乳杆菌未被检出，仅从邻近健康牙面采集的少数标本中检出。由此提示，变形链球菌与早期平滑面（颊、舌）釉质龋的关系较乳杆菌更密切。然而，值得注意的是，尽管变形链球菌与早期平滑面釉质龋有正相关关系，但其绝对数并不高，仅占平滑面菌斑细菌总数的 2% ~ 7%。

Milnes 等人（1984）对婴儿奶瓶龋（nursing caries）的研究发现，变形链球菌和乳杆菌与前牙唇面、腭面奶瓶龋的发生密切相关，在白垩斑和龋洞部位这两种细菌的比例明显增加。这可能是婴儿哺乳期间，这些部位经常与奶汁接触，使变形链球菌和乳杆菌数目增加有关。

除了变形链球菌和乳杆菌外，对其他细菌与平滑面釉质关系的研究较少。在菌斑中，血链球菌和轻链球菌是很常见的，所占的比例较变形链球菌大。然而，一些流行病学的资料发现，它们与龋的活跃性呈负相关。同时，它们的产酸能力较变形链球菌小。

唾液链球菌也存在于平滑面釉质龋中，然而，此细菌在菌斑中的数量随时间变化大。在菌斑发育早期，由于它对获得性膜有高的亲和力，在菌斑中的数目较多。随着菌斑的成熟，此细菌的数目减少。与健康牙面相比，龋损中该细菌的数目无明显增加。

放线菌也存在于龋损中，尽管从数量上，它在菌斑微生物中占优势，但很少资料支持它与早期平滑面釉质龋的关系。仅最近 Boyer（1984）报道，溶牙放线菌与乳磨牙早期邻面龋有关。

酵母菌在菌斑中数量很少，但该微生物的产酸性和耐酸性使它可能存在于龋损的酸性环境中。

在 面的裂沟处，为细菌提供了很好的栖息场所。与平滑的釉质表面相比，其微生物的种类相对简单些，主要由革兰阳性细菌组成。在窝沟龋处，变形链球菌和乳杆菌的数量较无龋窝沟高，而血链球菌则相反，在窝沟龋处的数量较正常裂沟少。

2. 与根面龋相关的微生物　根面与釉质平滑面一样，微生物种类较多，从龋损根面菌斑中可分离到大量革兰阳性菌，其中常见的有放线菌、变形链球菌、血链球菌、轻链球菌和乳杆菌等，也可分离到少量革兰阴性菌，如韦荣菌等。几乎从所有根面龋损中都能分离到粘性放线菌，其数量可高达培养菌数的 45%。在大约 2/3 的根面龋损中，可分离到较多的变形链球菌。追踪观察发现，变形链球菌和乳杆菌分离率高的根面后来发生根面龋的机会多，而粘性放线菌和内氏放线菌则相反。

由于根面的牙骨质和牙本质富含有机质，并且根面龋的临床表现和组织病理与釉质龋是不同的，所以，一些特定的微生物与根面龋相关。在根面龋，不仅有产酸菌和耐酸菌，也有那些具有溶蛋白和溶肽活性的细菌参与。Celesk（1979）和 Adri-

aens（1982）等的研究发现，在根面龋中有革兰阴性菌，噬细胞菌和二氧化碳噬纤维菌的存在，它们滑动的能力使其能广泛地侵入牙本质小管。

3. 与牙本质龋相关的微生物　当龋损发展到牙本质时，由于局部生态环境的改变，使在其中生长的细菌种类也随之发生改变。牙本质龋，特别是开口小的深牙本质龋中，pH 较低，而且牙本质所含的有机质较多，所以，不仅适于耐酸菌的生长，也是溶蛋白细菌的适宜环境。Burnett 和 Scherp 等的研究发现，牙本质龋损中的溶蛋白微生物较釉质龋更常见。

Edwardsson、Loesche 和 Syed 等对牙本质龋损细菌组成的研究表明，在坏死牙本质和龋损前沿，革兰阳性菌占培养细菌总数的 90% 以上，其中革兰阳性杆菌占优势，特别是乳杆菌的数目较多，这与釉质龋是明显不同的。除乳杆菌外，常分离到的革兰阳性杆菌是蛛网菌属、双歧杆菌属、真杆菌属、丙酸杆菌属和放线菌属等（表 7-3-7）。

表 7-3-7　牙本质龋损中主要微生物的分布

微生物		在总培养细菌中的平均百分比(%)	
		牙本质龋表层	牙本质龋深层
G^+ 兼性厌氧杆菌	乳杆菌	21	33
	放线菌	18	5
G^+ 厌氧杆菌		22～27	
	蛛网菌		12
	双歧杆菌		9
	真杆菌		9
	丙酸杆菌		11
G^+ 兼性厌氧球菌	链球菌	26	6
	变形链球菌群	24	<1
G^+ 厌氧球菌	链球菌	–	7
G^- 厌氧球菌	韦荣菌	7	<1
G^- 厌氧杆菌	拟杆菌		<1
螺旋体			<1

综上所述，龋病细菌学的研究表明，企图用一种特殊细菌来解释龋病的发生是不可能的。变形链球菌群是主要致龋菌，但不是唯一的致龋菌。致不同部位龋的细菌和在龋病发展过程中不同阶段细菌的种类和比例是有差异的。

五、细菌在牙面代谢和致龋的微生态环境——牙菌斑

由前所述可知，细菌在龋病发生中是必不可少的。然而，细菌要致龋，必须粘附在牙面，进而在牙面定居并繁殖，形成牙菌斑，方可致龋。产酸菌发酵碳水化合物，产生乳酸和其他有机酸，酸使牙脱矿而发生龋损。要使牙脱矿，酸必须在牙面维持一定的浓度和时间。1937 年，Fosdick 等证明，细菌发酵碳水化合物是在牙面的菌斑内进行的，在这一特定的生态环境内细菌产生的酸才能维持一定的时间和浓度，从而使牙破坏。所以，牙菌斑是细菌在牙面代谢和致病的微生态环境，它为细菌的作用和酸在牙面的停留提供了条件，在龋病的发生中起有重要作用。

牙菌斑的致龋作用与其组成和细菌的代谢密切相关。

1. 牙菌斑的微生物学　作为细菌生态系，牙菌斑由微生物群体和为微生物生长提供环境条件的基质两部分组成。微生物是牙菌斑的主要成分，占菌斑容量的 60%～70%，主要由细菌组成。每克湿重菌斑含 10^8 个以上的细菌。除细菌外，还含有少量酵母菌、病毒和支原体等。牙菌斑的微生物组成非常复杂，有以下主要特点：

（1）微生物种类繁多：菌斑中的细菌有 200～400 种之多，但其中只有 1%～10% 可培养出来，厌氧菌占优势，厌氧菌与需氧菌的比例约为 2:1～12:1。

（2）微生物的菌谱差异大：牙菌斑的微生物组成差异大，随不同个体、不同部位及摄取不同食物而不同，且随菌斑的年龄而变化。

在儿童，牙菌斑中内氏放线菌占优势，不解糖的拟杆菌和螺旋体很少。随着年龄增大，拟杆菌和螺旋体逐渐增多。此外，龋活跃者与抗龋者菌斑的微生物组成也是有差别的。

菌斑内细菌组成还因菌斑所在部位不同而有差异。窝沟菌斑一般以革兰阳性球菌占优势，其次是革兰阳性杆菌，革兰阴性菌很少；在平滑面菌斑，放线菌较多，球菌较少。龈上菌斑与龈下菌斑细菌组成的差异也是显而易见的，龈上菌斑的需氧菌较龈下菌斑多，球菌和放线菌占的比例较大；而龈下菌斑中革兰阴性厌氧菌较多。

菌斑表层与深层的细菌亦不同。表层需氧菌多，深层则厌氧菌多。

食物的种类对牙菌斑细菌的组成也有一定影响。如蔗糖的摄入可使菌斑中变形链球菌数目增多，摄入乳糖和粗制淀粉有利于乳杆菌生长，而木

糖醇等不发酵产酸的糖醇的摄入可使菌斑中产酸和耐酸菌减少。

此外，菌斑细菌的种类随菌斑年龄而变化。菌斑发育过程中，细菌的演替特点是：早期以革兰阳性需氧球菌为主，随着菌斑的成熟，革兰阴性菌比例增加，兼性厌氧菌和厌氧菌的比例也增加。

菌斑微生物组成的差异是由于其所处的生态不同所致。菌斑生态环境中的 pH、氧化还原电势(Eh)、营养、抑制细菌生长因子及细菌之间的相互作用等生态确定因子与生态环境密切相关。各种生态因子相互作用，影响菌斑的微生物组成，从而影响其致病性。

(3) 菌斑内细菌间存在着共生与抗生现象：菌斑中的一些细菌可提供另一些细菌生长所需的物质，同时，细菌的代谢产物可改变环境，以选择或对抗某些细菌。

(4) 致龋菌斑与非致龋菌斑的细菌组成：致龋菌斑与非致龋菌斑细菌组成的种类无明显差异，但各种细菌所占的比例则不一样。两者相比，致龋菌斑中变形链球菌群较多，而非致龋菌斑中血链球菌和韦荣菌较多。

2. 牙菌斑中微生物的物质代谢　细菌的致龋作用与其在菌斑内的物质代谢密切相关。与龋病发生关系密切的是糖代谢和氮源化合物代谢。

(1) 糖代谢：菌斑内的糖代谢包括分解代谢和合成代谢。

1) 分解代谢：在菌斑表层，有氧存在，为有氧分解代谢，完全氧化成 CO_2 和 H_2O，并产生大量能量。在菌斑深层，由于氧不易进入，同时菌斑外层的需氧菌将 O_2 耗尽，而使深层呈缺氧状态，故在菌斑深层主要是无氧分解代谢，即发酵，产生有机酸。产生的有机酸有乳酸、甲酸、乙酸、丙酸、丁酸等，其中以乳酸为主。细菌种类不同，环境条件不同，发酵的终末产物是不一样的。

菌斑内糖的分解代谢中，与龋病发生关系最密切的是无氧发酵。无氧发酵生成的有机酸使菌斑pH降低，这是龋病损害产生的直接原因。当菌斑内有大量产酸菌时，细菌发酵糖产生大量的酸，可使菌斑 pH 降到临界 pH (critical pH，一般为 5.0～5.5)，甚至临界 pH 以下，从而使釉质脱矿。

2) 合成代谢：菌斑内糖的合成代谢主要有胞内途径和胞外途径，前者合成细胞内多糖，后者合成细菌外多糖。细胞内多糖和细胞外可溶性多糖分别是细胞内和细胞外的贮能形式，在外源性糖缺乏时，可作为能源和代谢底物，使菌斑内细菌产酸时间延长，从而使菌斑的致龋作用延续。细胞外不溶性多糖则参与菌斑基质的组成，使菌斑渗透性降低，同时促进细菌对牙面的粘附和细菌间集聚，加速菌斑的形成。由此看出，菌斑合成代谢与龋病的发生也密切相关。

(2) 氮源化合物代谢：菌斑中的主要氮源物质有：氨、氨基酸及蛋白质等。这些氮源化合物代谢主要产生氨、CO_2、胺、酮酸等。这些代谢产物使菌斑的 pH 升高。

总之，菌斑内就是这样反复进行着糖和氮源化合物代谢，其酸性和碱性代谢产物对菌斑 pH 起决定作用，与菌斑的致龋性密切相关。

3. 牙菌斑的致龋性　牙菌斑是细菌在牙面代谢和致病的微生态环境，在龋病发生中具有决定性作用，是龋病发生的始动因子，可以认为，没有牙菌斑就不会发生龋病。

牙菌斑的致龋性与菌斑内的细菌组成和细菌的物质代谢密切相关。

致龋菌斑中的产酸菌、耐酸菌及合成细胞内、外多糖的细菌较非致龋菌斑多。由于细菌组成比的不同，使致龋菌斑的物质代谢更利于龋病的发生。

菌斑内细菌的产酸代谢活动是引起龋损的直接原因，摄取糖后菌斑 pH 的变化曲线，即 Stephan 曲线（图 7-3-1 见彩色插页）是产酸活动的重要标志，从此曲线可看出，菌斑为酸脱矿创造了条件。菌斑内大量产酸菌在摄取糖后迅速利用糖，在几分钟内产生大量有机酸，菌斑内这些酸向外扩散很慢，结果造成菌斑内酸的堆积，使菌斑 pH 降到临界 pH 以下，从而使釉质脱矿。

除了酸以外，菌斑中还有许多酶、免疫反应因子和其他有害的代谢产物，这些物质对龋病的发生也有影响。

菌斑内有机酸和其他代谢产物的堆积与菌斑的渗透性密切相关。细菌的胞外代谢产物，如细胞外水不溶性多糖构成了菌斑基质的主要成分，使菌斑基质呈胶体状。菌斑基质的凝胶过滤和高分子电解质作用限制了菌斑内物质向外扩散和唾液内一些物质渗入菌斑内，致使致龋代谢产物在牙面维持一定

浓度和时间。所以，离开牙菌斑这一生态环境，细菌是不能致龋的。

在牙菌斑的不同发育阶段其致病性是不同的，早期形成的菌斑质地较疏松，致病性小。随着牙菌斑内细菌的繁殖和集聚，菌斑内细菌数量越来越多，细菌密度大，菌斑基质增多，渗透性下降，深层氧化还原电势降低，呈厌氧状态，糖的分解代谢以无氧发酵为主，发酵产生的酸不易向外扩散，同时也不易被唾液所缓冲，结果使菌斑 pH 下降，引起釉质脱矿。所以，成熟菌斑才具有明显的致病性。

牙菌斑在龋病发生中的作用已被大家所认识，并越来越受到人们的重视，许多学者对其与龋病发生的关系进行了深入的研究。

岳松龄等对 236 名 9～32 岁患龋者的恒牙早期窝沟龋损与菌斑的分布进行调查，结果表明龋损与菌斑的关系极为密切。

桂和明等人（1988）从不同人群中采集菌斑样品，在实验室进行培养，观察不同性质菌斑产生龋损害的深度和测定钙溶出量。结果表明，龋活跃者菌斑在实验室产生的人工龋损害的平均深度并不比无龋者菌斑产生的损害深度大，但前者溶出的钙量却比后者多。龋活跃者菌斑产生的人工龋损害深度明显较牙周病患者菌斑所致的损害深，溶出的钙量也显著地多。

毛渝等人（1991）用人牙菌斑分离的细胞外液成功地产生了釉质表层下损害。与此相反，经离心后的菌细胞沉淀物却未使釉质产生损害。这说明菌斑的细胞外液是产生龋损的活跃部分。

菌斑的细胞外液中造成龋损害的主要物质是有机酸，岳松龄等对菌斑中各种有机酸致人工龋的能力进行了比较。根据菌斑分析测出的各种酸，按菌斑 pH 配制各种酸的胶液，在实验室产生人工龋。结果表明甲酸所产生的人工龋深度最大，这可能与甲酸分子量小，解离快，容易向牙釉质内扩散有关。

在对菌斑致龋性的研究中，周学东、岳松龄等人（1989）建立的人工牙菌斑模型是一重大突破。他们利用人体内菌斑分离出的与龋病关系密切的主要细菌，在实验室条件下建成了在结构上、物质代谢上和产生人工龋作用上均能摹拟并接近自然牙菌斑的人工菌斑模型。他们利用人工菌斑模型对菌斑的致龋性能进行了比较系统的研究。包括：①粘附力的测定；②产酸能力的分析；③合成细胞外多糖的能力；④致釉质脱矿的钙、磷分析。

菌斑代谢与龋病的发生密切相关，为了进一步了解龋病的活跃性与菌斑代谢的关系，不少学者对龋活跃者与无龋者的菌斑代谢进行了比较分析。一些研究结果表明，在菌斑受到糖攻击后，无论是龋活跃者与无龋者乳酸的量明显增加，但两组间乳酸的增加量无明显差异。其他的各种酸在糖攻击后无论是龋活跃者或无龋者都无明显改变。菌斑内多糖的分析表明，无论是胞外多糖在菌斑干重中的比重，或水不溶性多糖在多糖中所占的比例，龋活跃者与无龋者之间均未发现明显不同。然而，另一些学者，如 Minah 和 Shklair 却得出了不同的结果。其原因可能与菌斑标本的来源和分析方法不同有关。多数人采用的是收集龋活跃者和无龋者的全口集合菌斑来分析，而 Minah 分析的菌斑标本采自同一牙的健康面和龋损牙面。大量流行病学调查资料发现，致龋菌在不同个体中的分布无显著差异，而在龋损部位明显高于健康牙面，而菌斑内的产酸和多糖的合成与致龋病的数量密切相关，所以菌斑标本来源的不同可能是结果不同的原因。另外研究方法上，一些学者是将采集的菌斑在体外经过培养得出的结果，一些是对采集的菌斑标本进行直接分析，研究方法上的差异对实验结果也有一定影响。

（刘天佳）

第二节 牙 周 病

牙周病是一种在世界性范围内广泛散播的常见病和多发病，世界卫生组织已将牙周组织的健康状况列为人类健康的十项标准之一。几乎每人在一生中都会受到牙周病的侵袭，牙周病如不及时治疗，可导致牙松动脱落，甚至全口牙丧失，牙周病还可能成为感染病灶，导致或加剧某些全身疾病。

牙周组织包括牙龈、牙周膜、牙槽骨和牙骨质四种组织，这些组织处于龈沟液和唾液的包围之中，生态环境极其复杂。牙周微生物种类繁多，数量极大，寄生期长，微生物在牙周病中占极为重要的地位，近 20 多年来，随着现代微生物学、免疫学、微生态学及分子生物学等学科的发展，牙周病微生物研究内容在不断充实，研究手段不断更新，

使牙周病微生物及其毒性因子等的研究得到了明显的进展。

一、菌斑细菌在牙周病发病中的作用

在牙周病的发病机制中，有充分的证据将菌斑微生物作为最重要的病因，但由于牙周局部生态环境和牙周微生物生态关系的复杂，牙周病的发病机制至今没有彻底弄清。为何有些人口腔中存在大量菌斑，牙龈炎年代经久，不发展成牙周炎，相反有些人只有少量菌斑，却有严重的牙周组织毁坏，各型牙周病由所有菌斑细菌成员负责，还是菌斑中有限的特殊细菌在起作用，什么因素使牙周病的发展呈活动或静止，如何在牙周组织和菌群之间建立对宿主健康有利的环境，回答这些问题，必须建立在了解口腔微生物基本情况的基础上，需要了解菌斑各种细菌及其产物的特性，和弄清机体对它们的免疫应答反应。

（一）菌斑细菌是牙周病的始动因子

大量研究证明菌斑细菌是绝大多数牙龈病和牙周炎最重要的病因，证据如下：①抗生素对急性坏死性溃疡性龈炎有效，是直接提供明确的细菌病因的例子；②在实验性龈炎中观察到，停止口腔卫生措施，使牙菌斑在牙面积聚，10～21天内可发生实验性龈炎，采用口腔卫生措施，清除牙面菌斑，龈炎可在1～8天内消除，恢复牙龈健康；③流行病学调查发现，龈炎的发生率与菌斑量成正比，口腔卫生差者，龈炎和牙周炎发生率明显高于口腔卫生良好者。局部如没有牙菌斑，修复体或其他机械刺激很少引起牙龈炎症；④用抗微生物因子能减轻牙龈的炎症和减少龈沟液的量。在动物实验中还证实用抗菌药物可减轻牙槽骨的吸收；⑤无菌动物实验证明牙结石或丝线结扎等异物不引起龈炎，而用加有细菌的食物饲养，则可造成实验动物的牙槽骨破坏；⑥在动物和人都有组织学证据表明细菌积聚和牙周破坏、骨丧失的关系。

菌斑虽是牙周病的始动因子，但少量菌斑可由机体的防御机制所控制，在细菌侵袭和宿主防御之间维持动态的生态平衡（eubiosis），仍可保持牙周组织的健康。当正常菌群间失去相互制约，或者在牙周微生物与宿主之间在质和量方面失去平衡，就会转变成生态失调（dysbiosis），这种生态失调就是表现为菌群失调症（dysbacteriosis）。牙周病实质上就是一种口腔菌群失调症，是口腔正常菌群生态紊乱的一种表现，其中菌斑细菌及其产物造成的炎症为主要的病理过程，全身因素可影响局部因素引起的组织反应。从另一角度说明欲清除牙周所有细菌，难以成功也无必要，牙周病的防治可通过生态调整措施，减弱细菌的侵袭力，调整微生态环境，增强宿主防御能力，合理应用抗菌药物，建立拮抗菌丛，探索替代疗法等途径，以调整失去的平衡，有利于牙周健康的微生态系，这便是牙周病防治中涉及的菌群调整疗法。

（二）非特异性菌斑学说和特异性菌斑学说

在为数众多的口腔细菌中，究竟哪一种细菌或哪一群细菌是牙周病的致病菌，迄今仍是一个悬而未决的问题。近100多年来关于牙周病的细菌病因，由于时代背景、研究方法、认识观点不同，形成了争论激烈的两大学派：非特异性菌斑学说和特异性菌斑学说。

1. 非特异性菌斑（non-specific bacterial plaque） 早在1890年，Miller就提出牙周病是由非特异性的口腔正常菌群的混合感染所致，20世纪50～60年代认为菌斑的组成在病人之间和同一病人口腔的不同病变部位相当地类似，以后逐渐认识到有差异，但对细菌的组成特性了解甚少，认为破坏性牙周病主要由于菌斑数量的增加和宿主抵抗力下降引起。此一度盛行的非特异菌斑学说强调菌斑量的变化。令人困惑的现象是有些人菌斑、牙石很多，龈炎也很严重，年代经久，并不发展成牙周炎；相反有些人只有少量菌斑，却有严重的牙周组织毁坏。许多学者如Loesche、Slots、Newman及Socransky提出牙周病的细菌特异性概念。

2. 特异性菌斑（specific bacterial plaque） 1976年Loesbe正式提出“特异性菌斑假说”，认为具体的牙周病类型由具体细菌造成。Keys和Jordan在动物身上证实了细菌的特异性。当Slots和Newman，Socransky等在局限型青少年牙周炎病人的深牙周袋中分离出特异性细菌（主要为伴放线放线杆菌和噬二氧化碳纤维菌）时，证实了这个概念。细菌特异性的概念认为牙周病可能是一组有不同病因（特异性病原菌）和临床病程，但有相同临床症状的疾病。特异性菌斑学说强调菌斑质的变化，认

为在病损部位存在着特异性病原菌。目前特异性和非特异性菌斑学说仍在争论，但学者们都承认与牙周炎有关的许多细菌都是口腔正常菌群成员，牙周病并非某一种细菌所致。一般认为牙周炎实质上是菌斑细菌生态失调，表现为细菌组成和数量的变化，造成牙周组织的破坏。

20世纪80年代，Genco等学者根据牙周感染的来源和牙周致病菌的概念提出一个折衷的观点，认为牙周病是一群由不同病因引起的疾病，某些类型的牙周病是由外源性的特殊致病菌感染所致，而另一些类型可能由内源性的口腔固有菌群比例失调或某些细菌过度增殖而成机会性致病菌所致。Theilade提出改良的非特异性菌斑学说，认为破坏性牙周病是由口腔正常菌群在龈下定居所致，其中某些细菌出现的频率高，所占的比例和绝对数也高，并具有干扰宿主防御系统的能力，因此在发病中起的作用较另一些细菌大，实质上就是菌群失调(dysbacteriosis)的观点。

从微生态角度来看，口腔是一个复杂完整的生态区，由众多生态系组成，每个生态系的生物都对口腔的健康和疾病负有责任。牙周病已不满足于以简单的病原微生物观点来解释，转向用微生态规律，以宿主牙周组织内环境为中心，研究牙周微生物和宿主相互之间的动态关系，以综合、全面和动态的观点来探讨牙周病的病因、病机的变化规律，这一领域还有待于作大量研究

（三）龈下革兰阴性厌氧菌是牙周病重要的致病菌

近年来厌氧培养技术不断改进，专性厌氧菌的检出率大大提高，发现无芽胞厌氧菌是体内正常菌主要成分，在口腔中占90%以上，它们与需氧菌共同构成口腔的正常菌群。龈沟和牙周袋藏匿很多种类不同的细菌，与龈上菌斑中所发现的细菌不同，它们不易受口腔清扫作用的影响，且氧化还原电势低，那些不易粘附在牙面的细菌，大量能动细菌，只有在低氧浓度下可生存的厌氧菌可定居在该处，也可粘附于其他细菌和龈沟上皮，可直接得到龈沟液中的营养。由于龈沟和牙周袋特殊的生态环境以及营养学上的特点，特别是氧化还原电势低，意味着由需氧菌为主转向厌氧菌为主的菌群交替，换句话说，牙周袋的良好厌氧环境决定的厌氧菌为优势菌。

革兰阴性厌氧菌感染的许多特征和炎症性牙周病相符：①普遍存在于粘膜表面，其感染为来自正常菌群的内源性感染；②为条件致病菌，菌群失调、血液供应障碍或机体抵抗力减退时致病；③往往为多种菌混合感染，几种厌氧菌或与需氧菌、兼性厌氧菌共存时，消耗了氧气，局部组织的氧化还原电势降低，同时提供厌氧菌所缺乏的超氧化物歧化酶、触酶和过氧化物酶，有利和促进厌氧菌繁殖；④引起的病变多呈慢性顽固性，有复发倾向，临床上常有炎症、脓肿或组织坏死，分泌物有臭味等表现；⑤大多数菌含作用力强的内毒素，实验证明^3H标记的LPS能通过临床上健康显微结构完整的龈沟上皮，穿过基底膜进入结缔组织，能引起炎症反应和牙槽骨吸收，在牙周起着广泛的生物学作用；⑥进展型牙周炎的菌斑样本培养，革兰阴性厌氧菌常占优势，应用对革兰阴性厌氧菌有效的抗菌药如甲硝唑等，能有效地控制和改善牙周炎的临床症状。以上几点充分说明革兰阴性厌氧菌和牙周病关系密切，有可能是牙周炎的病原菌。

大量研究结果表明，从出生到成人、从牙周健康发展成龈炎或牙周炎，或在洁治后菌斑重新形成的过程来看，一般来说菌群的交替定植顺序均有下列规律：①由需氧菌或兼性菌为主，逐渐转向厌氧菌为主；②由革兰阳性菌为主转向革兰阴性菌为主；③从球菌为主逐渐转向杆菌、丝状菌、梭杆菌、螺旋体等，细菌种类增多，数量增加，革兰阴性的活动菌和厌氧菌明显增多。从这些菌群变化规律中也可看到龈下的革兰阴性厌氧菌和牙周病关系十分密切，极可能是牙周病的重要致病菌。

（四）细菌参与破坏的可能机制

细菌致病性（pathogenicity）和毒力（virulence）二词都用以表示细菌产生疾病的能力，近似于同义词，一般来说，致病性是就菌种而言，毒力是指同一菌种内不同菌株致病性的程度。

致病性包括五大方面：①在体表被膜或结构存活和穿入体表侵入宿主；②在体内繁殖；③削弱宿主的防御机制；④对宿主起损伤作用；⑤宿主的免疫反应，间接造成组织损伤。

在牙周病发病机制中研究致病因子的困难在于口腔中大多细菌为口腔正常菌群成员，对人无害，不像破伤风取决于一种强烈的破伤风痉挛毒素，容易研究清楚。最大的困难还在于细菌毒力只能在体

内测定，细菌在体外培养毒力可减弱或不产生。

1. 细菌侵袭　细菌在营养环境中繁殖，对体表有三种早期的攻击作用：①细菌吸附在表面组织上繁殖；②细菌吸附后继之出现粘膜中白细胞的吞噬作用，造成表面组织的损伤；③细菌及其产物通过上皮细胞或细胞间质进入表层下组织。

过去除了急性坏死性溃疡性龈炎外，没发现细菌直接侵入牙周组织。一般认为在牙周炎早期菌斑细菌本身没有直接侵入牙周组织，而细菌的一些酶、毒素及毒性产物可进入牙周组织引起牙周组织破坏。据近来电镜直接观察等研究证实细菌本身可从牙周袋和结合上皮的表面侵入牙龈，已在牙龈炎、晚期牙周炎及青少年牙周炎的牙龈组织中发现有入侵细菌的存在，发现的细菌有球菌、短杆菌、丝状体、螺旋体和真菌等。细菌可通过袋壁的溃疡，或通过由多形核白细胞迁徙造成的裂隙，或经过增宽的上皮间隙侵入棘细胞层，在基底层的上皮侧常有细菌积聚，沿基底膜集聚的细菌可穿入结缔组织，该区可发现穿孔或断裂，有的细菌甚至能达到牙龈组织接触的牙槽骨和牙骨质。

新近的观点是细菌能侵入牙周组织，细菌侵入牙周组织是牙周炎发病的一个重要因素。细菌入侵是否可作为牙周炎晚期牙齿松动脱落阶段的一个常规特征，还是不到晚期即可发生，此问题尚待确定，细菌入侵对临床表现的影响也不清楚。

2. 体内繁殖　为引起疾病，有毒力的细菌必须在宿主组织中繁殖，或在局部增殖，或扩散至全身。细菌在体内繁殖需要具有在宿主组织的环境中繁殖的本能，这由细菌的遗传特性所决定，还要具有抑制宿主防御功能的能力，否则就可能被宿主杀死或清除。

无毒力的细菌可由于在体内环境不能生长和分裂而引起。但是对大多数细菌而言，牙周组织和唾液、龈沟液含有足够的营养供它们生长，由于牙周各生态区、生境、生态点或生态位的生态环境有各自的特性，生化条件也各不相同，对各类细菌繁殖的影响也不同，因此牙周各部位的菌群组成存在着明显差异，病原菌对某些组织的选择性也不一样。

3. 削弱宿主防御功能　致病菌单靠在营养环境中的代谢繁殖能力是不够的，它们还必须能抑制宿主的防御功能。细菌中能抑制这些功能的化合物被称为"攻击素"，攻击素的决定性作用在感染最初的聚集阶段，必须抑制机体的非特异性杀菌机制，特别是组织受炎性刺激而动员出来的吞噬细胞。疾病的临床结局取决于细菌的侵袭攻击和宿主防御修复之间的相互作用，结局可以是宿主征服细菌，或者是细菌破坏组织，或者是两者之间的多种多样情况，还包括慢性感染，如牙周炎时就有活动期和静止期的交替出现和转换。

牙周组织、唾液或龈沟液中含多种杀菌因子，如溶菌酶、过氧化物酶、补体等，显然口腔中有毒力的细菌对这些杀菌因子有抵抗，有的细菌还能抑制吞噬细胞的吞噬，如伴放线放线杆菌的白细胞毒素、多形核白细胞趋化抑制因子和淋巴细胞抑制因子，均可降低宿主这方面的防御机制。吞噬细胞对细菌的吞噬作用包括四个阶段：趋化、粘附、吞噬及在细胞内杀死和消化。有毒力的细菌可在其中任一阶段抑制吞噬细胞活性，如释放杀死吞噬细胞的溶解物质，抑制趋化性，抑制吸附，抑制吞噬，抑制溶酶体的杀伤和消化，有的细菌甚至能在吞噬细胞内生长。

4. 损害宿主牙周组织　细菌即使本身尚未直接侵入牙周组织，它的抗原性成分、酶、许多代谢产物可侵入造成牙周组织破坏，或引起牙周组织局部的免疫反应，造成组织损伤。

口腔细菌产生的酶、毒素和毒性物质，根据所起的效应，归纳起来可分成三大类：

（1）影响细胞间基质的因子：

透明质酸酶（hyaluronidase）：牙龈上皮和结缔组织细胞间均有透明质酸，口腔中的链球菌、葡萄球菌等能产生透明质酸酶，可引起龈沟上皮细胞的间质减少，使结缔组织的基质解聚，这些作用与细菌的穿透和扩散有关。

胶原酶（collagenase）：胶原为牙龈、牙周韧带和骨的主要胞外有机物，口腔中的许多拟杆菌能产生胶原酶，降解牙龈或牙周韧带的胶原。

成纤维细胞抑制因子：使胶原合成减少，附着丧失，牙周袋形成。

此外如类白喉杆菌还可产生硫酸软骨素酯酶，可降解牙周组织中另种底物成分——硫酸软骨素。

（2）直接的细胞毒性因子：

蛋白酶（proteinase）：口腔中拟杆菌和梭杆菌等很多细菌可产生蛋白酶，降解牙周组织细胞的蛋白。

核酸酶（nuclease）：降解组织的 DNA 和 RNA。

白细胞毒素（Leukotoxin）：伴放线放线杆菌产生的一种外毒素，对人的多形核白细胞和单核细胞有毒性。

此外很多菌斑细菌代谢过程中可产生有机酸、吲哚、氨、硫化氢和毒性胺等，直接对宿主细胞有毒性，导致组织损伤。

（3）炎症刺激物：

内毒素（endotoxin）：革兰阴性菌细胞壁的结构成分，存在于菌斑、唾液、龈沟液、炎症的牙龈和病变牙骨质中，对牙周组织有很高的毒性，还可由宿主免疫反应间接导致组织损伤，许多研究认为内毒素与牙周病的病因有关。

肽聚糖（peptidoglycan）：为细胞壁的主要成分，又称粘肽（mucopetide），由聚糖骨架、四肽侧链和交联桥三部分组成。革兰阳性菌的肽聚糖层数多，可达 50 层，含量多，占胞壁干重的 50%～80%，而革兰阴性菌的肽聚糖只有 1～3 层，只占胞壁干重的 10%～20%，且无交联桥。肽聚糖也可作为一种炎症刺激物，通过宿主的免疫反应间接导致组织损伤。

实验证明口腔中存在着不少细菌，有些细菌可有致病性，如酶、毒素及毒性产物等，但由于牙周组织有完整的上皮及纤维屏障，又由于口腔软组织的愈合修复能力相当强，所以牙周破坏不会很快完成。一旦牙周组织的口腔面被破坏，即使损害程度甚微，原先在正常环境下无害的共生菌，也可能起病原作用，在溃疡面上或上皮下方组织中细菌繁殖，细菌产物的积聚，必然引起组织损伤，破坏牙周韧带的胶原网架，使牙槽骨吸收，抑制修复，造成牙周破坏。

5. 引发免疫反应　菌斑微生物及其产物，可通过形成免疫复合物，产生细胞因子等促炎症因子，造成牙周组织破坏。

（五）牙周微生物和牙周病活动度的关系

多年来一直认为牙周炎造成的附着丧失是一缓慢进行的持续不断的破坏过程。最近由于对菌斑细菌的特异性研究，改变了牙周炎是慢性持续性疾病的传统概念，产生了牙周病活动度（activity）这一新概念，明确牙周病的发展呈阶段性（episodic），特征为反复的急性加剧，继之较长的缓解期，即牙周病呈活动期（period of activity）和静止期（period of quiescence）交替进行的活动规律。不同类型牙周病可能有不同的微生物病原，同一类型牙周病在活动期和静止期微生物也明显不同。牙周病活动期和静止期的微生物学变化是人们感兴趣的研究课题之一。

牙周病活动度研究的困难不少，主要有以下几个方面：①临床上虽然勉强地可参考探诊出血，龈沟渗出液量、牙槽骨破坏情况和各种临床指数来协助诊断，但仍缺乏牙周病活动度的客观标准和诊断敏感性，牙周破坏的速率很难估计；②发作时间无规律，发作时间短，大部分处于平衡阶段；③治疗使菌群改变。

近年来在这方面研究较多，静止期的特点是炎症反应降低，很少或没有骨和结缔组织附着的继续丢失，此时革兰阳性细菌增殖，并建立起一个较稳定的状况。活动期出现牙龈出血（自发性），龈沟液渗出增加，随即有骨和胶原组织附着的丢失和牙周加深，此期迁延数日、数周乃至数月，然后又有组织修复，达到新的平衡，进入静止期（缓解期），如此反复。

Tanner ACR 等认为某些特殊微生物和破坏活动阶段有关，某些和静止阶段有关。暗视野显微镜分析活动区龈下菌斑，可见大量能动细菌和螺旋体。组织学上袋壁上皮变薄或溃疡，并有以浆细胞和（或）多形核白细胞为主的浸润。Dzink（1985）报道，在牙周病活动区革兰阴性杆菌比例高，如中间普氏菌、梭形杆菌、伴放线放线杆菌和直肠沃廉菌等。

Socransky（1977）认为牙周活动破坏性病变必须具备一定条件：①致病菌必须达到足够数量；②细菌及其产物必须能进入靶组织（the target tissue）；③环境必须允许致病菌存活和繁殖；④机体必须缺乏或仅存在极少抑制病原菌或解毒的物质；⑤宿主必须易感。上述条件不满足，即使查到病原菌，也可不发生破坏，所以边缘性牙龈炎可持续多年不引起牙周组织进一步破坏。已形成的破坏性牙周病变也可有阶段性的缓解，处于静止期。活动性病变条件满足时，病变就可进展成为活动性破坏性牙周病。缺少任何一条件，如减少病原微生物数目或增加竞争的生物体；增加微生物和靶组织间的距离，改变微环境；利用抑菌或解毒物质；有效地处

理入侵微生物及其产物；改变宿主易感性，均可停止其破坏，成为静止期。牙周病活动期的确定或预测可用指导治疗，治疗的角度可多方面考虑，此外牙周微生物的分析也必须考虑疾病的活动度。

二、各型牙周病的微生物特征

牙周病是一组牙周组织损害的疾病总称，实质上是牙周组织的炎症或退行性变，可因各种局部因素或全身因素引起。凡病变从牙龈扩展到这些组织者统称为牙周病。但远离牙龈或与牙龈没有联系的牙周膜、牙槽骨、牙骨质病变则不包括在牙周病范围之内，例如根尖周病也损及牙周膜、牙槽骨或牙骨质，不能称牙周病。如果根尖周病是由于牙周袋加深，从牙龈扩展到根尖周组织者，则应包括在牙周病范围内。

几十年来，国内外许多学者先后提出牙周病的各种不同分类，分类的目的是为了有利于进一步研究探讨、有利于诊断和防治，因此，牙周病的分类需要将病因、病理改变和临床表现结合起来考虑，力求做到命名清楚，概念明确，能反映病损的本质。根据目前情况，牙周病可分为局限于边缘龈和龈乳头的牙龈病和波及深层牙周组织的牙周炎两大类。牙龈病又可分为缘龈炎、青春期龈炎、妊娠期龈炎、急性坏死性溃疡性龈炎、急性疱疹性龈口炎等。牙周炎又可分为成人牙周炎、青少年牙周炎（局限性或弥漫性）、快速进展性牙周炎，伴全身疾病牙周炎（青少年糖尿病、艾滋病）和顽固性牙周炎等。

一般认为龈下菌斑细菌是各型牙周病的主要病因，细菌及其产物是牙周炎症发生发展的直接病原因子，牙周组织的病原因素和发病机制极其复杂，目前对牙周病有关的微生物认识发生了根本的变化，认为各型牙周病的独特临床症状和病理变化与一定的微生物有关，牙龈炎、牙周炎与健康相关的龈下菌种有不同（表 7-3-8），与各型牙周病有关的细菌也不相同（表 7-3-9）。

简述临床上常见的各型牙周病相关的微生物

（一）缘龈炎（marginal gingivitis）

局限于边缘龈和龈乳头的慢性炎症性疾病，没有明显的骨质破坏，牙不出现病理性松动，X线诊断结果为阴性。

表 7-3-8　健康、龈炎和牙周炎相关的龈下菌种

健康	龈炎	牙周炎
口腔链球菌	口腔链球菌	牙龈炎杆菌
血链球菌	血链球菌	伴放线放线杆菌 b 血清型
轻链球菌	轻链球菌	福赛类杆菌
格登链球菌	中间链球菌	PRO 螺旋体
变形链球菌	黄褐二氧化碳嗜纤维菌	齿垢密螺旋体
中间链球菌	牙龈二氧化碳嗜纤维菌	中间普氏菌
咽峡炎链球菌	纤细弯曲杆菌	变黑普氏菌
麻疹双球菌	卢氏普氏菌	直肠弯曲杆菌
龋齿罗氏菌	微小消化链球菌	微小消化链球菌
内氏放线菌	缠结真杆菌	文森核梭杆菌
杰锐斯放线菌	粘性放线菌 内氏放线菌	核梭杆菌
溶牙放线菌	衣氏放线菌	新月形单胞菌
微小消化链球菌	简明弯曲杆菌	福氏月形单胞菌
缠结真杆菌	溶牙放线菌	肠道菌
黄褐二氧化碳噬纤维菌	核梭杆菌	龈沟梭杆菌
牙龈二氧化碳噬纤维菌	短真杆菌	龈乳杆菌
纤细弯曲杆菌	龈蚀艾肯杆菌	小韦荣球菌
核梭杆菌多形型亚种	伴放线放线杆菌 a 血清型	

表 7-3-9　各型牙周病有关的细菌

牙周病类型	有关细菌
妊娠性龈炎	中间普氏菌
ANUG	核梭杆菌 中等大小螺旋体 中间普氏菌
成人牙周炎	牙龈卟啉菌 中间普氏菌 福赛拟杆菌 直肠弯曲菌
局限型青少年牙周炎	伴放线放线杆菌 二氧化碳噬纤维菌
青少年糖尿病牙周炎	二氧化碳噬纤维菌 伴放线放线杆菌
顽固性牙周炎	福赛拟杆菌 牙龈卟啉菌 直肠弯曲菌 中间普氏菌

在发病因子中，以近龈缘的龈上菌斑和龈沟内的龈下菌斑的细菌与缘龈炎的发生关系最为密切。牙龈区域一般都有细菌，不一定引起炎症，在牙龈健康部位的龈上菌斑薄而稀疏，主要含有革兰阳性球菌和丝状菌，其中以革兰阳性放线菌居多。研究发现引起龋病的菌斑细菌与引起龈炎的菌斑细菌不

一样，附着在牙冠上的菌斑主要含能合成葡聚糖的链球菌，附着在牙颈部的菌斑主要含能合成果聚糖的链球菌，丝状菌和放线菌是构成菌斑的主要支架，菌斑成熟时，菌斑增厚，菌数增加，这时革兰阴性菌如弯曲杆菌、纤毛菌、真杆菌及梭杆菌等可出现并逐渐增加，可使牙龈充血阶段逐渐发展成缘龈炎，从总的比例来看，仍是革兰阳性球菌、杆菌和丝状菌占优势。在近龈缘的成熟龈上菌斑的外表面上，常见到细菌聚集成"玉米棒"样或"谷穗"状，研究证实其中心为革兰阳性丝状菌，如颊纤毛菌、放线菌，表面附有较多的球菌，如链球菌、韦荣球菌积聚而成，龈炎中这种细菌间有秩序而和谐的生态分布状态的病理意义尚不清楚。缘龈炎时龈沟内的龈下菌斑厚度和细菌数目大大增加，细菌种类复杂化。在龈炎初期，由正常的革兰阳性球菌为主变为以革兰阳性杆菌为主。在实验性龈炎形成过程中，菌斑中的粘放线菌数量明显增多，比例增加，且发生在临床炎症症状出现以前。粘放线菌借助菌毛和合成的果聚糖，可粘附于牙面，与变形链球菌有共凝集作用，产生种间粘合，聚集成菌斑。在动物实验中，粘性放线菌可引起仓鼠作有根面龋的牙周疾患，将粘放线菌的提取物对人类作皮试或体内实验，在人的牙龈组织测到组织胺，粘放线菌还可使多形核白细胞释放溶酶体，损伤牙周组织，一般认为它是龈炎开始时的主要致病菌，与龈组织的血管扩张充血、牙龈出血及根面龋有关。在缘龈炎后期，龈下菌斑中革兰阳性球菌和杆菌比例减少，革兰阴性厌氧杆菌的比例增加，如核梭杆菌、卢氏普氏菌比例增高，可达 25% ~45%。

在缘龈炎中，菌斑细菌并没有直接侵入牙龈组织，而是近龈缘的菌斑细菌和龈沟内的细菌产生的酶、毒素等大量有害物质，对牙龈组织造成损害，如革兰阳性球菌产生的透明质酸酶、革兰阴性细菌释放的内毒素、某些菌产生的胶原酶等。细菌及其产物可作为一种抗原，引起牙组织局部免疫反应，也可造成牙龈组织的破坏，缘龈炎时龈沟液中存在着高浓度的 IgG、IgA、IgM 和补体 C_3，还有很多白细胞，在吞噬细菌后，本身可被破坏，释放蛋白溶解酶等，可破坏牙龈组织，显微镜下可见龈组织中毛细血管扩张充血，结合上皮的最低点没有明显向根方移位，龈结缔组织中炎性细胞浸润可达到越隔纤维束，但此束纤维尚未被破坏，牙槽嵴突无损害无吸收。

（二）妊娠性龈炎（pregnancy gingivitis）

妊娠期雌激素、黄体酮和绒毛膜促性腺激素都显著增加，黄体酮增高，可使牙龈内肥大细胞破坏，释放组织胺，牙龈的毛细血管扩张，弯曲和增生，淤血和细胞渗透到组织，牙龈中细胞破坏后释放蛋白水解酶和组织胺，使牙龈对局部刺激的反应增强，或加重妊娠前已发生的缘龈炎或牙周炎。

中间普氏菌与妊娠性龈炎关系密切，可能妊娠期唾液、龈沟液和牙龈中的雌激素对该菌的繁殖，有特异性的促进作用，如血中雌二醇和黄体酮等内源性雌激素增加，能代替维生素 K 参与电子传递，中间普氏菌吸收这些激素后繁殖加快，菌数明显增多，在妊娠 16~20 周时达到高峰。在产后 2 个月左右妊娠性龈炎可自行部分消退，如不经治疗，一般不会恢复到正常。

（三）急性坏死性溃疡性龈炎（acute necrotizing ulcerative gingivitis，简称 ANUG）

本病已有数百年历史，其病名也很多，曾为战壕士兵的地区性病，因此得到"战壕口炎"（trench mouth）的通俗名称。1890 年 Vincent 研究 ANUG 与细菌的关系，描述了该病的螺旋体和梭杆菌性质，故又称文森感染（Vincent infection）。它是一种混合微生物感染造成的牙龈迅速进行性破坏，不及时治疗可引起牙槽骨丧失和牙周组织的破坏。

Vincent 和 Plant 等从病变处的涂片用光学显微镜分析有大量梭杆菌和螺旋体。

最近许多学者发现了形态上和 Vincent 菌不一样的细菌，观察中等大小螺旋体，而在其他口腔炎性病变如冠周炎中就没有这种螺旋体。在 ANUG 中，除梭杆菌和螺旋体的复合物外，还包含中间普氏菌、弧菌、链球菌等。Listgarten（1965，1967）的电镜描述证明坏死性龈炎可分成四个区域：①细菌区——在溃烂病变处表面，含有许多不同的细菌，包括中等大小螺旋体和中间普氏菌等；②嗜中性白细胞区——在糜烂损害之下，有许多的嗜中性白细胞，各种细菌包括螺旋体分散在炎症细胞之间；③坏死区——主要由已破坏的结缔组织、纤维残余、坏死的细胞和碎屑组成。内含大量螺旋体，特别是中螺旋体和少量其他细菌如梭杆菌，还有浆细胞等；④螺旋体区——在比较健康的组织，以中

和大螺旋体入侵为主，在较深处没有其他种类的细菌。

此病不是接触传染的，大部分人口腔中存在着这些细菌，有时还有相当高的数目，但仅约1.8%的人患病，说明它仅发生在人群中有一定诱因的人身上，其发作常与情绪异常和一段时间的高度精神紧张有关。

Ronald等（1981）发现一些ANUG病人的免疫和内分泌方面的功能异常，如全夜尿皮质醇显著增加，平均为76mg/dL，对照组为56mg/dL，两周后，他们的激素水平为150mg/dL，对照组为50mg/dL。还发现ANUG病人中多形核白细胞的趋化性（chemotaxis）降低26%，吞噬作用降低21%，病情处于活动期的病人显示T-淋巴细胞对两种非特异性促细胞分裂剂（mitogen）之一的反应平均下降60%。皮质醇可影响多形核白细胞和淋巴细胞的免疫应答性。Loesche认为皮质醇增加可能是ANUG的激发因素，增加细菌对牙间区的入侵，降低宿主的炎症反应，引起牙龈乳头缺血，且皮质素是中间普氏菌的重要营养因素。

紧张与ANUG的关系　紧张可造成生理虚弱和肉体紧张，紧张时激素增加可抑制宿主的抵抗力和防卫机制，如紧张时儿茶酚胺增加，可使多形核白细胞的趋化和吞噬作用降低，肾上腺素和皮质素的增加，使牙龈局部缺血，利于细菌入侵，皮质酮对淋巴循环和淋巴细胞功能有多种作用。什么因素可以增加皮质醇的分泌？心理学测试的结果表明，ANUG病人往往在前一年经历过较多的明显不顺利生活事件，这些病人对于不顺利事件的感受均大于对照组，表现为过分的焦虑、抑郁及情绪激动。本病为研究精神病、免疫学因素和宿主易感因素提供了一个良好的模型。

遗传因素　Ronald等还发现白人的发病率大大地高于黑人，Cogen假定为：不是白人具有紧张引起白细胞功能低下及ANUG可继承的倾向，就是黑人具有某些特异的遗传抵抗力。

其他易感性因素　Pindborg和Goldhaber都发现在ANUG病人中，吸烟者占98%，吸烟愈多，患ANUG的机会也愈多，认为吸烟在发病中或多或少起些作用。许多学者支持这种看法，有人曾做动物实验证实，尼古丁的刺激可造成局部或全身的儿茶胺释放，加上紧张因素可使龈乳头血运减少，使龈乳头坏死。此外，口腔卫生不良、局部创伤或以前存在炎症，都是ANUG发病的重要因素，90%的ANUG开始时是缘龈炎，口腔卫生不良者发病率高。

螺旋体对活组织的入侵以及梭杆菌、中间普氏菌与此病有关。

（四）急性疱疹性龈口炎

急性疱疹性龈口炎（acute herpetic gingivastomatitis）是由单纯疱疹病毒（herpes simplex virus）引起的一种口腔感染，是一种接触传染性疾病，多数成人在孩童时感染过此病而具免疫力，多数情况为亚急性，好发于6岁以下的婴幼儿，也可见于青少年和成人，无性别差异，临床上常见继发性细菌感染。

单纯疱疹病毒是有包膜的双股DNA病毒，目前此病毒的基因结构与排列已清楚。单纯疱疹病毒接触宿主的易感细胞后，进入细胞浆，脱去其衣壳的蛋白质，其核心的核酸在细胞核中合成蛋白质与氨基酸，完成病毒的复制，再通过胞浆、细胞膜而向周围扩散，引起急性发作。当宿主的免疫功能降低时，常会引起潜伏病毒的程度较轻的复发。近期急性感染是急性疱疹性龈口炎的常见病史。发热病程中如肺炎、脑膜炎、感冒、伤寒或病后立即出现，也有在精神焦虑、紧张、疲惫衰竭、消化功能失常和月经期等因素的影响下发生的病例，在传染性单核细胞增多症的早期常发生急性疱疹性龈口炎。

诊断常依赖病史和临床表现，也可采取病变物或血液送检：①直接涂片法：去水疱顶流出疱液，刮取疱底物涂片，染色观察，如发现肿胀如气球，退变的多形核白细胞即可诊断；②病毒分离法可用组织培养或在鸡胚的绒膜尿囊内培养，检查病毒集落；③抗体滴定法：初诊时患者血中会检查不到中和抗体，但在康复期中和抗体的滴定度可升高，会长期保留；④活组织标本检查：急性疱疹性龈口炎、带状疱疹和水痘，水疱的染色切片都可在周围细胞中见嗜伊红的核内包涵体。

（五）成人牙周炎（adult periodontitis）

成人牙周炎又称单纯性牙周炎，是最常见的一种慢性牙周炎症，主要为局部刺激因素所致，除累及牙龈外，还累及牙周深层组织，如牙周膜、牙骨质和牙槽骨。本病常见于成年人，年龄越大，发病

率越高，疾病的严重程度也随年龄增长而增加。

成人牙周炎有大量的附着性龈下菌斑，丝状菌占总菌数的30%～40%，包括粘放线菌、衣氏放线菌、内氏放线菌等，还有不少革兰阳性的链球菌，这些菌单一移种于无菌鼠使菌斑堆积，牙槽骨吸收和根面龋。电镜观察非附着性龈下菌斑，发现有大量革兰阴性杆菌和螺旋体，培养研究证实有牙龈卟啉菌、中间普氏菌、福赛拟杆菌、直肠弯曲菌和啮蚀艾肯菌等，革兰阴性厌氧菌开始占优势。当异质的革兰阴性菌比例增高时，临床上炎症症状才明显。无菌动物单感染发现，革兰阴性菌对牙周的致病力强，革兰阳性菌的数目大约要比革兰阴性菌多1000倍，它们感染的临床和组织学特征也明显不同，革兰阴性菌形成的菌斑少，破骨反应多，表现为快速的牙槽骨丧失和组织破坏。由于革兰阴性菌能释放内毒素，侵入邻接的牙龈组织，破坏细胞代谢，造成血管舒缩障碍，激发抗原抗体反应，激活破骨细胞活性成为快速进展性牙周炎。

菌斑细菌的酶和毒性产物从龈沟渗入到下方的结缔组织。从菌斑细菌、发炎的上皮细胞、多形核白细胞和巨噬细胞等来的胶原酶，破坏胶原纤维，被肉芽组织所代替，龈沟上皮向根方增殖，形成牙周袋。当炎症沿着血管周围的疏松结缔组织向深层牙周组织发展时，引起牙槽骨吸收。

（六）青少年牙周炎

青少年牙周炎（juvenile periodontitis，简称JP）是发生于青少年的一种具有一定临床特征的进展迅速的牙周组织炎性病变，严重地影响青少年的咀嚼、发音、美观、面颌发育及身心健康。

近20年来，由于牙周病宿主-微生物相互关系研究及厌氧分离培养技术的进展，本病的一些基本概念发生了变化，青少年牙周炎这一名称已自牙周变性的概念中脱颖而出。由于概念的改变，其病因研究已由过去寻找牙周组织变性的发病因素，逐渐转移到牙周微生物与宿主相互关系上来。Brady（1973）在牙周变性患者的牙周袋中发现一种革兰阴性厌氧短杆菌，称Y4，认为此菌与青少年牙周炎发病有关，许多事实证明这种损害可能是特异性细菌感染引起的炎症性疾病。目前的观点趋向于认为青少年牙周炎的发生发展与某些特殊细菌感染及宿主的多形核白细胞功能异常密切有关。

青少年牙周炎的菌斑约有65%为革兰阴性厌氧杆菌，且其细菌种类和快速进展型牙周炎不同，关于青少年牙周炎的细菌病原有两种提法：

一种认为伴放线放线杆菌和二氧化碳噬纤维菌是青少年牙周炎的主要病原菌，理由是：①在青少年牙周炎的病损中，这两种细菌的检出率明显高于正常人和其他类型的牙周病患者，如Zambon等（1983）在403例局限性青少年牙周炎的龈下菌斑中，检出伴放线放线杆菌占97%，为健康者、成年人牙周炎或胰岛素依赖型青少年糖尿病患者的4～5倍；②此两种菌能满足作为病原菌的四个基本条件：达宿主组织，利用宿主环境的营养存活繁殖、逃避宿主防卫功能和能损害宿主组织。伴放线放线杆菌通过细胞表面的碳水化合物较容易定居在牙周袋，二氧化碳噬纤维菌依靠它的滑动动力易到龈下病灶，还可转运非可动菌，此两种菌可产生许多毒性因子（virulence factors），如白细胞毒素、抗多形核白细胞因子——白细胞趋化抑制因子和趋动抑制因子、成纤维细胞抑制因子、内毒素、杀上皮毒素、骨吸收因子和多种酶类。它们具有抑制多形核白细胞等功能，逃避宿主防卫功能而生长繁殖，产生的许多毒性因子能进一步损害牙周组织；③无菌动物实验证明将此两菌分别作无菌鼠的单一感染，能引起几乎没有可见菌斑和根龋的牙周组织破坏和牙槽骨吸收，破骨细胞十分活跃，类似于人类的青少年牙周炎的临床表现。动物实验可以解释青少年牙周炎时菌斑与疾病不成比例，也可解释病变的局限性，菌接种在何处就在何处产生病损。这两种菌都是口腔中的正常菌群，第一磨牙和切牙是最早萌出的牙，最早感染这些菌，因此是青少年牙周炎的好发部位；④多数青少年牙周炎患者的血清和龈沟液内可检出此两菌的特异性抗体；⑤用四环素清除局限性青少年牙周炎患者牙周袋中此两菌，可获满意疗效；⑥组织病理研究，由免疫荧光法和细菌培养证实伴放线放线杆菌侵入局限性青少年牙周炎病损处牙龈的结缔组织中。

另一种认为在众多厌氧菌中有几种优势菌丛起作用，据研究，青少年牙周炎根面上有小量稀疏菌落，为有薄膜的微生物团块，或是游离的细菌透明物质，贴近软组织，多数菌斑是不钙化的非附着性菌斑，其优势菌丛为伴放线放线杆菌、二氧化碳噬纤维菌、拟杆菌、梭杆菌、螺旋体等。国内细菌分离培养结果不一，王者玲（1991）提出青少年牙周

炎组伴放线放线杆菌和二氧化碳噬纤维菌的检出率显著高于龈炎和牙周健康组，产黑色素菌群与龈炎组接近，高于牙周健康组。杨稞等（1990）认为青少年牙周炎与螺旋体、梭杆菌有关。韩乃明（1991）用孔雀绿杆菌肽选择性培养基在15例青少年牙周炎中均未检测到伴放线放线杆菌，而真杆菌的检出率高于健康青年组，认为青少年牙周炎可能由多种致病因子引起。

另一种认为青少年牙周炎患者的多形核白细胞趋化功能缺陷可能是受细菌及其毒性因子的作用所致，是微生物的代谢产物引起的　有的青少年牙周炎患者的白细胞功能是好的，大多数多形核白细胞的体外试验证实这一点。患病时一些细菌如伴放线放线杆菌、核梭杆菌、二氧化碳噬纤维菌等，能产生一些物质如白细胞毒素、白细胞趋化抑制因子等，可能占据了多形核白细胞表面的趋化因子结合部位（即受体），结果降低了多形核白细胞对趋化抑制因子的反应性。致病性微生物通过调节多形核白细胞表面受体的表现而阻碍诱导趋化反应，是它们对抗宿主的防御系统的一种方法，微生物获得在宿主定居的有利条件。那些弥散在组织内的可溶性产物，一方面可阻止多形核白细胞通过结合上皮移出，以对抗细菌入侵，另方面多形核白细胞在结缔组织内移动被延迟，其激活机制未受损害，可在该区域释放颗粒性物质，导致结缔组织的破坏，说明致病微生物还可由这些被制动的多形核白细胞介导，间接地造成牙周组织破坏。

（章锦才　李德懿）

第三节　牙髓和根尖周病

一、微生物在牙髓和根尖周病中的作用

早在上个世纪中口腔微生物学之父 W.D. Miller就曾在感染的坏死牙髓中看到球菌、杆菌和螺旋体，从而提出牙髓炎和根尖周炎中有微生物的参与。但由于当时微生物等技术的限制而使牙髓微生物学的研究几乎停滞不前约半个世纪，在20世纪20年代的研究工作又由于采用了不合适的采样和分析方法而得到错误的结果，如对新拔下的无髓牙进行细菌学检查，所拔的牙不可避免地会受口腔环境的污染。从20世纪30年代初才从口腔中原位牙上进行采样和细菌学分析，但对牙齿周围口腔环境的污染仍缺乏有力的措施，故当时无论从感染的活髓或死髓样本中检出的主要细菌均为草绿色链球菌和一些非口腔细菌如肠球菌、葡萄球菌、嗜血副感冒菌，这个结果并未反映牙髓细菌分布的实况，而却表明了样本的污染。

细菌及其产物引致牙髓和根尖周组织炎症反应的明确证据为20世纪60年代中期（1965年）Kakehashi、Standey 和 Fitzgerald 对无菌动物进行的经典研究。在实验中均在无菌鼠和普通鼠的磨牙上机械开髓，使牙髓暴露于口腔中，经过同等时间，饲养在普通环境中鼠的磨牙出现了牙髓破坏和根尖周病损形成，而无菌鼠不但未见根尖周病损发生而且在穿髓处有修复性牙本质桥形成，显然普通鼠的牙髓和根尖周病损和病因起自牙髓暴露在口腔正常菌丛中，而无菌鼠牙本质桥的形成则表明在没有感染存在时，牙髓本身具有的修复能力。这个研究科学地证明了细菌为牙髓感染和根尖周病损形成的病因。

以后随着厌氧培养技术的进展，使许多在感染的牙髓和根管中存在的兼性厌氧菌和绝对厌氧菌的分离培养成为可能，使牙髓微生物学得到快速的发展。通过研究明确了在牙髓和根尖周炎中髓腔暴露期间的长短和感染细菌的数量为影响疾病严重程度的重要因素，如以单菌株感染悉生大鼠根管所引起的根尖周组织炎症比以混合菌株感染者轻。

此外，在无菌鼠牙上器械超出根尖孔所造成的损伤并不引起根尖周炎和在猴的无菌坏死牙髓不引起根尖周炎的研究均表明细菌是根尖周炎的先决条件。

二、牙髓和根尖周感染的途径

（一）通过牙本质小管

龋齿为最常见的致使牙髓受伤的原因，产酸菌随着龋蚀的进展入牙本质小管并使管壁脱矿，随后细菌的蛋白酶作用于有机质，使扩大的牙本质小管的基质剥脱。从龋齿的连续切片中可看到常见的细菌主要为 G^+ 球菌，随着龋蚀向纵深发展，G^+ 杆菌中的乳杆菌数量增多，此外还有放线菌和少数的 G^- 厌氧菌。由于在龋蚀中的细菌为无动性，故细菌穿入牙本质小管的速度较慢，其所产生的酸和其

他代谢产物以及毒性物质却扩散较快。在实验中置细菌产物于牙本质龋洞中，几小时后即出现牙髓反应，因此可知在细菌抵达牙髓前其产物已穿透牙本质小管，损及牙髓细胞。

（二）通过暴露的牙髓

牙冠折断牙髓暴露或牙髓已经穿露的敞开龋洞使口腔菌丛直接与牙髓接触，各种各样的细菌均可在牙髓表面组织上建立。最常见的菌属为G^+链球菌，随着感染程度加大，牙髓组织坏死的深度增强而造成低氧张力环境，使更多的厌氧菌定植在其中，尤其是G^-杆菌和G^+球菌。

（三）通过根尖孔

有着深牙周袋的病牙，细菌可通过根尖孔或侧支根管进入牙髓和根管中，从对患牙周病牙齿的组织切片检查中发现，这类牙的牙髓往往出现退行性变，而只少数细菌存在其内，通常为兼性和绝对厌氧菌，退变的牙髓很快地趋向坏死。

（四）通过摄菌作用

体内其他部位的细菌通过血行进入牙髓腔，典型的动物实验研究为将金黄色葡萄球菌、血链球菌和绿脓杆菌以及脆弱拟杆菌分别接种在无菌条件下进行髓切断的狗牙根管内，另一侧颌骨上的狗牙同时进行无菌的髓切断术并在其髓腔封入培养基肉汤，28～120天后，从未感染的根管中分离出所接种的细菌，证明了细菌经血流从一侧感染根管进入另一侧未感染根管，同时也表明了通过血流的摄菌作用。在临床上所常见的受创伤但牙髓未穿露的牙髓内有细菌感染即是摄菌作用的范例。

三、牙髓和根管感染

（一）活髓的感染

牙髓为富有丰富血管和细胞的纤细组织，其外部由牙本质、牙釉质和牙骨质天然的硬组织护罩，只有根尖孔与外界相通。在偶尔的情况下极少数菌细胞可进入其内，这些少数的细菌一般可被机体健全的防御体系如中胚叶组织细胞吞噬或消灭。在正常情况下，即使有些细菌进攻牙髓而未侵入，则其所引起的初期牙髓炎症是暂时的，只要将进攻的细菌完全消灭，则牙髓完全可以康复。

（二）死髓的感染

牙髓长期受机械或温度的刺激后可出现无菌的渐进性坏死，这种坏死的牙髓在相当时期内仍可保持无菌，因为是无菌的，故其本身既不影响根尖周组织，也不提供任何防御能力。但当机体的全身防御功能减弱时，坏死的牙髓组织很容易被感染，因为它为细菌提供了一个很好的生存环境。一旦感染，细菌会很快地散播，由此，牙髓腔内各种不同的细菌产物进入根管系统而形成根尖周炎。感染的严重程度与入侵细菌的特性和数量、髓腔内Eh以及营养物质的供给相关。一般，新鲜坏死的湿的牙髓组织比陈旧的干的牙髓组织对大多数细菌来说是更好的营养源，组织液和血清渗出物对厌氧菌更是必需的生长所需物质。

（三）感染根管菌丛的生态学

决定感染根管菌丛组成的因素为：①细菌进入根管的途径，对口腔菌丛敞开的根管，各种细菌均可进入，敞开的口愈大，菌丛的种属愈多；②根管菌丛的生态系，亦即生存于根管内细菌之间的相互作用和这些菌属与宿主之间的相互作用。感染根管中的细菌处于动态的生态系中，20世纪80年代，Fabricius等对猴牙7天、90天、108天、1060天的连续观察研究清楚地揭示根管菌丛的动态，在初始兼性厌氧菌较多如链球菌、肠球菌、乳杆菌、棒状杆菌和大肠杆菌，有少量的厌菌如消化链球菌、丙酸杆菌、真杆菌、普氏菌和梭杆菌，以后随着时间的延长厌氧菌比例渐上升而兼性厌氧菌比例减少，最后厌氧菌几乎占了部分的比例。在猴牙根管感染后3～6个月从猴牙不同部位样本中各种厌氧菌的检出率见表7-3-10。

表7-3-10 猴牙根管系统不同部位中的厌氧菌检出率

部位	兼性厌氧菌				绝对厌氧菌			
	G^+球菌	G^-球菌	G^+杆菌	G^-杆菌	G^+球菌	G^-球菌	G^+杆菌	G^-杆菌
根管	10%	/	1%	22%	5%	1%	22%	40%
牙本质壁	2%	/	1%	13%	3%	1%	35%	42%
根尖区	2%	/	1%	2%	7%	/	35%	48%

从表中可见根尖区厌氧菌的数量比根管内多，这表明根尖周组织对某些细菌的选择性。近10年中从国内外学者对感染根管的细菌学研究的结果均证明感染根管内的菌丛模式是以厌氧菌为主、兼性厌氧菌和需氧菌各占小比例的感染。

四、牙髓和根管感染的机制

（一）细菌的入侵

细菌或由其运动或由其生长入侵机体，靠细菌入侵的感染多发生于可动菌如螺旋体感染，由于其快速的移动可逃避吞噬细胞而引起组织的广泛损伤，但在感染根管中螺旋体是极其罕见的，其他可动菌如沃廉菌（wolinella）或月形单胞菌（selenomonas）更少见。

靠细菌生长的入侵需细菌繁殖的速度胜过机体防御系统的杀菌或抑菌的能力，细菌生长的入侵方式决非单个菌细胞的行为，而是众多的菌细胞组成的前线，通过他们对组织的破坏而侵入机体。此外，细菌亦可粘附于机体的各样组织表面上而促进入侵。当颌骨放线菌病时颌骨上被感染波及的牙根尖周组织中可见有放线菌的侵入，除这种特殊的形式外，在一般常见的根尖周组织中所见到的活菌多系由于活检时污染的结果，而不是细菌的入侵。多数学者的研究认为应将根尖肉芽组织看作为大多数细菌死亡的地方而决非为细菌生活的地方。

（二）细菌与宿主的相互作用

感染根管中的细菌，尤其是厌氧菌需特殊的营养物质为其生长，而根尖区根尖孔外活组织中的血清渗出物——血清蛋白即为其良好的营养来源，因此具有溶解蛋白能力的菌属如普氏菌、卟啉菌、消化链球菌和梭杆菌是根尖区菌丛中的主要成员。此外，宿主体内的维生素、激素和其他血液产物也可被细菌利用。一些以糖类作为主要能量来源的需氧或兼性厌氧菌如链球菌、乳杆菌、奈瑟菌对营养物质的要求不很讲究，数量虽不多但由于可从部分牙髓和根管内得到营养，并且能消耗氧而促成低Eh的环境，亦一直存在于根管中而与厌氧菌起着协同的感染作用。

根管内细菌代谢活动可能是很低的，这可以解释为什么细菌可在根管内生存许多年并对抗菌剂不敏感这个现象。在根管细菌与根周组织之间的交通仅足够供给细菌以营养维持其生存，却无力提供使细菌消灭的防御因素。

感染根管中的某些菌属具有逃避宿主防御的结构和成分，如普氏菌、卟啉菌、艾肯菌和消化链球菌的菌体外有包囊结构；某些细菌产生的蛋白酶或具有破坏宿主的免疫球蛋白或破坏体液的蛋白的能力，甚至普氏菌和卟啉菌的某些菌株具抗补体的特性，这些特性均为感染根管中的细菌引致根尖周病的机制。

（三）细菌的毒素和酶

厌氧的G^-菌细菌细胞壁外膜中的脂多糖（lipopolysaccharide，LPS）为内毒素，在牙髓和根尖周炎反应中起重要作用，其作用机制为：①致炎因子：内毒素为一种脂质大分子物质，具较强的引发炎症的能力，比细菌更容易通过根尖孔而进入根尖周组织，封内毒素于根管内24小时后即可出现牙髓变性坏死，根尖周组织中毛细血管明显扩张、充血，并有白细胞渗出的炎症反应。②细胞毒性作用：内毒素可直接作用于牙髓成纤维细胞或根尖周组织中的成纤维细胞。抑制细胞的有丝分裂和DNA合成，从而破坏了根尖周组织的屏障结构而使炎症得以扩散。③导致骨吸收：内毒素可直接激活造血干细胞转变为破骨细胞而导致骨吸收，也可通过多形核白细胞和T、B淋巴细胞介导的内源性调节因子而导致骨吸收，此外，低浓度的细菌内毒素可提高其他的骨吸收因子如前列腺素E_2、甲状旁腺激素以及破骨细胞激活因子如巨噬细胞产生的白细胞介素1α、2β、肿瘤坏死因子α的促骨吸收的能力。

许多G^-厌氧菌能产生蛋白水解酶、透明质酸酶、胶原酶等可引起牙髓和根尖周组织的变性或坏死而导致牙髓或根尖周组织的炎症性病损。如卟啉菌产生的胶原酶和透明质酸酶能够溶解结缔组织中的胶原纤维，为根管细菌进入根尖周组织扫去障碍，使根尖周炎症反应发展。

（四）牙髓和根尖周炎的免疫机制

细菌引起的炎症反应中总有免疫机制相伴随。原则上当细菌侵袭牙髓时就有淋巴细胞、巨噬细胞和浆细胞等单核细胞在牙髓中出现、细菌抗原具高度免疫原性，与这些细胞上的抗原受体作用后激发T细胞和B细胞的活性。此外G^-厌氧菌的内毒素可引起B淋巴细胞的多克隆刺激和巨噬细胞的活

性。同时，嗜中性多形核白细胞浸润可激发一系列的特异性和非特异性炎症反应。在牙髓感染的早期可呈现以嗜中性多形核白细胞占优势的非特异性免疫反应，而当感染转为慢性时，感染的牙髓或根管中呈现特异的抗细菌的免疫反应，亦即为单核细胞和中性多核细胞并存的慢性感染混合反应。在对慢性牙髓炎和根尖周炎的观察中曾发现 IgG、IgM、IgA、IgE 和补体 C_3 的片段，慢性炎症牙髓中 IgG 含量高于正常牙髓含量的1倍，这些研究均提示在炎症的牙髓和根尖周组织中存在着局部免疫反应，很可能变态反应是急性根尖周炎的致病机制，而慢性根周炎的病理过程中似乎几种类型的免疫反应如免疫复合物型、细胞毒性型和迟发的超敏反应均参与其中。在慢性根尖周病的病损中抗原抗体相互作用形成免疫复合物使补体系统固定。免疫复合物被嗜中性白细胞吞噬时，嗜中性白细胞释放溶酶体，溶酶体内含前列腺素、组织蛋白酶等裂解组织的酶，同时溶酶体也含巨噬细胞趋化因子而将巨噬细胞吸引至病损部位。巨噬细胞所释放的前列腺素、胶原酶和酸性水解酶等物质致使炎症发展。可以认为根尖周组织病损的形成是机体对根管中细菌性抗原产生的局部保护性免疫反应，如不能彻底地清除根管系统内的抗原物质，则根尖周免疫反应不会终止，局部损害将继续扩展。

五、牙髓和根尖周病治疗中的微生物学观念

一个虽受创伤但无菌的牙髓可以在不同时间内仍保持无菌，一旦牙髓坏死，则对感染细菌远比正常牙髓组织敏感，故学者们认为牙髓感染常为继发的，细菌是根尖周炎发生的先决条件。临床医师必须对微生物学和微生物与牙髓和根尖周组织的相互关系具备大量的知识如口腔菌丛的组成，细菌间以及与宿主之间的相互关系，牙髓感染的途径，感染根管的主要细菌及其毒力因素等理论基础，用以判断和解决在牙髓和根管治疗中出现的一些问题。

由单纯创伤引起牙髓的初期炎症是暂时的，如果去除刺激源，则牙髓可以康复，所以医师在进行牙体制备时如为全冠制作、嵌体洞形制备而切磨牙冠硬组织时要尽量缩短牙本质暴露在口腔中的时间，以防止口腔菌丛中的细菌定植在新鲜切磨的牙本质表面，牙体制备完成后需戴暂时的冠套或暂封材料封洞以防止牙髓受感染，实验证明在牙体制备时切磨的牙本质厚度达 0.2mm 时，细菌就会通过暴露的牙本质感染牙髓。

由于感染根管内的细菌为导致根尖周炎的主要病因，所以彻底消灭根管系统内的细菌，预防感染为牙髓和根管治疗的重要原则和内容。使用机械和化学的方法对根管进行处理时，不但要求将根管系统内的细菌和其产物以及管壁腐蚀的牙本质清除，而且要置放抗菌药物以达到根管消毒灭菌的目的在抗菌制剂的选择和使用上尽量选择消毒能力强且对根尖组织无刺激性或少刺激性的药物如对厌氧菌敏感的甲硝唑、红霉素、四环素等，对具半抗原性质的化学药物如甲醛甲酚和其他酚类需慎用并且切勿长期使用以防止由半抗原引起的根尖周组织的免疫反应性损伤。

虽然一些研究表明在根管治疗过程中进行根管细菌培养和不进行细菌培养在判断根管系统的无菌程度和对根管充填后长期疗效的影响方面并不是决定性的参数，但对一些顽固的感染根管（久治不愈的感染根管）进行细菌学分析和研究以及必要的药敏试验是需要的，因为某些绝对厌氧菌如衣氏放线菌感染。对许多常用的消毒药物不敏感，需要在细菌分离、培养和分析的基础上发现这些细菌，并对它们进行针对性的药敏试验以提高疗效并缩短疗程。尽管细菌学的采样技术、厌氧菌培养技术均由细菌实验室进行，但临床医师亦应具备这方面的知识，这与内科医师熟悉各种生化检验的技术一样，对提高医师的诊治能力是颇为重要的。

（刘 正）

第四节 口腔粘膜感染

一、口腔粘膜感染

口腔粘膜上细菌的定植不同于牙齿表面，受着唾液的冲洗，咀嚼运动和粘膜上皮的脱落的影响，口腔细菌在粘膜上的定植弱于在牙表面的定植，所以粘膜上细菌直接引起的感染并不多，而大多数为某些细菌引起机体系统感染在口腔中有所表现，而真菌和病毒却是口腔粘膜感染的主要病源。

（一）真菌感染——念珠菌病

为口腔中最常见的真菌感染，虽然在全身系统性念珠病中有多种念珠菌参与，但在口腔中主要为白色念珠菌，这种真菌是口腔正常菌丛中的成员，当机体防御能力不足或减弱时，或口腔生态平衡失调时而发生的机会性感染疾病。好发此人群为婴儿、全身虚弱者、免疫抑制者，长期服用抗生素或皮质类固醇患者和接受抗癌治疗的患者。按其临床表征可分为假膜、红斑（萎缩）、增生三种类型。

1. 假膜型念珠菌病　多见于婴儿、HIV感染者和免疫妥协宿主（从幼时即罹患慢性皮肤粘膜念珠菌病者，这类患者常带有局限性的免疫缺陷）。假膜型念珠菌病的病损特征为白色稍高于粘膜表面的斑块如凝乳样，拭去斑块后随即露出轻度出血的充血区称真菌性口炎，俗称鹅口疮。

2. 红斑（萎缩）型念珠菌病　临床特征为口腔粘膜呈红色，常伴有味觉减弱。多见于长期服用抗生素或激素类药物而口腔菌丛失调的患者或HIV患者，戴全口义齿的老年人也可在义齿基托下出现这种类型的念珠菌感染，称念珠菌义齿口炎。

3. 增生型念珠菌病　在口腔粘膜上缓慢出现的斑块，起始时为小的可触及的透明斑块，以后渐形成致密的白色斑块，无症状，常出现在两侧颊粘膜称念珠菌白斑。

（二）病毒感染

1. 单纯疱疹性口炎　为常见的单纯疱疹病毒引起，由接触皮肤病损或唾液传播，潜伏期约5天左右。儿童可无症状地携带此病毒，也可在康复期患者的唾液中检到此病毒，一旦原发病损愈合，则很少从成人口腔中分出此病毒。单纯疱疹病毒引起的口炎的临床症状成年人比儿童明显。

2. 水痘-带状疱疹由水痘-带状疱疹病毒引起，水痘多见于儿童。带状疱疹沿感觉神经分支分布，约15%病例为沿三叉神经分布的皮肤和粘膜上，先出现水疱，破碎后出现疼痛的溃疡，表面呈灰黄色，周边为红色，口腔病损愈合比皮肤快且无瘢痕，可取水疱液进行病毒分离以辅助诊断。

3. 病毒性单核细胞增多症　为急性感染性疾病，多见于儿童和年轻人，由Epstein-Barr病毒引起，临床表征为无渗出液的喉部充血，在硬颊腭交界处出现成簇的细小出血瘀点样的粘膜疹，随后在口腔粘膜和扁桃体上形成假膜和溃疡，伴有低热和颌下淋巴结炎。

4. 其他病毒感染　柯萨奇 A_{16} 病毒引起手-足-口病；柯萨奇 A_2、A_4、A_5、A_6 病毒可引起疱疹性咽喉炎；副粘病病毒可引起麻疹，流行性腮腺炎和副流感。

（三）细菌感染

1. 膜性口炎　粘膜上呈现膜样渗出物的炎症反应。链球菌、葡萄球菌、淋球菌和白喉杆菌均可引起这种类型的粘膜感染。随病损的程度和发展的范围不同，有时可伴有发热淋巴结肿等全身症状。

2. 梭状杆菌螺旋体龈口炎　也称急性坏死性溃疡性龈炎或Vincent感染。常发生于口腔卫生不良、营养缺乏、血液病、消耗性病、过度疲劳或过度吸烟者。病原菌为梭状杆菌和螺旋体。病损主要始于牙间乳头进而蔓延至游离龈和附着龈，溃疡的特征为穿凿性，有灰色膜覆盖其上，轻触即出血，疼痛明显，唾液增多并口臭，可伴有区域性淋巴结肿大，如无继发感染常不发热。

二、全身细菌感染在口腔中的表现

全身系统性细菌感染的疾病在口腔中有表现者不多，主要的有由苍白密螺旋体（梅毒螺旋体）引起的梅毒和结核杆菌引起的结核病。

（一）梅毒

初期梅毒　主要症状为下疳出现在生殖器。此外，口腔亦是初期梅毒出现症状的部位，常侵袭唇和舌，较少侵及牙龈和扁桃体，一般在下疳出现后5周即自行愈合。

二期梅毒　在口腔粘膜上（软腭、舌、颊）以及扁桃体上出现稍高出粘膜表面的闪光的灰白色斑，表面由灰色膜覆盖，易拭去，内含许多螺旋体，随后粘膜斑融合形成匐行病损，进而在皮肤和粘膜上形成结节性溃疡，淋巴结肿大，2～6周后病损自愈。

三期梅毒　在硬腭上出现梅毒瘤（树胶肿），也可波及颊腭、唇和舌。病损初起为小的白色微抬起的无痛区，随后很快出现溃疡、增大、坏死、骨暴露并穿孔与鼻腔通。此时在梅毒瘤内检不到螺旋体。另外的口腔中表现为萎缩性或间质性舌炎，舌上丝状和蕈状乳状乳头萎缩，舌面光滑，随后可起

皱纹产生白斑。

晚期或四期梅毒 在一期梅毒后10～20年发展成晚期梅毒即心血管和神经系统的梅毒，口腔中无症状。

先天梅毒 牙齿在发育过程中受到苍白密螺旋体的感染，乳牙很少受损，恒牙发育障碍而出现Hutchinson切牙和桑椹样磨牙。

（二）结核

口腔结核病损往往是其他部位如肺部原发性结核病的继发感染。口腔中的主要表征为溃疡、淋巴结炎、根尖肉芽肿和颌骨感染。

1. 口腔溃疡 口腔粘膜的结核病损多种多样，包括无痛溃疡、扩散的炎症、肉芽肿、裂纹。舌为最常受侵袭的部位。原发的口腔粘膜结核多见于儿童和年轻人。在牙龈上的病损常为单个的无痛的溃疡，伴淋巴结肿大。

2. 结核性淋巴结炎 颈淋巴为好发区，患者多患肺结核，在颈部的病损表征为冷脓疡和随后出现的窦道。

3. 根尖肉芽肿和颌骨感染 从患活动性结核患者的根尖肉芽肿中可检到结核杆菌，如拔牙，结核杆菌由唾液进入拔牙创口可发生牙槽窝延迟愈合。结核性的颌骨感染较少见。继发性结核颌骨骨髓炎可包括上颌和下颌骨。结核杆菌由血流传播进入颌骨中而引起慢性结核性骨髓炎。

（刘 正）

第五节 口腔细菌引发的全身疾病

一、口腔菌丛的致病性

口腔菌丛在引起龋病和牙周病以外，许多常居菌当他们局限在口腔内时是不致病的，但一旦进入血液循环中就可在宿主的不同部位引起局限性病损，虽然目前抗生素治疗的快速发展能控制某些口腔细菌引起的感染，但由于无论是内科医师、口腔科医师以及社会人群对这类的感染未给以足够的认识和警惕，尤其是未给予相应的有效预防措施，由口腔细菌来源的全身系统性感染的发生率仍不在少数。口腔常居菌在这类感染中的致病机制可概括为直接和间接的两个方面：①菌细胞表面成分和所产生的酶或毒素直接作用于宿主的组织；②细菌的一些因素间接地作用于宿主的免疫系统。当口腔细菌得到进入机体其他部位的入口时，他们就不再受口腔生态系的控制，遂可引发疾病。

口腔细菌靠血流在机体内播散，在拔牙或牙龈手术后不到1分钟就可从前臂静脉的血培养中检到口腔细菌，这样的菌血症的来源并不仅限于口腔内的外科手术，其他的口腔操作如牙周洁治，口腔冲洗，甚至咀嚼食物也可引起细菌进入血流。当然如果口腔内牙菌斑堆集量大或根尖周炎症或牙周炎严重时会明显地增加菌血症的发生率，进入血流的细菌主要为链球菌约占可培养细菌总数的60%～70%，其他细菌依次为放线菌、拟杆菌、梭杆菌、韦荣球菌等，除非严重的牙周或根尖周炎症可持续地使口腔细菌进入血循环外，一般菌血症维持时间颇短，在不到1小时甚或5分钟之内可被血液中的白细胞吞噬，但当机体的某些器官或组织已有缺陷或疾病时，就为口腔细菌提供了适于其生存的栖息地。

二、口腔细菌感染的全身并发症

牙髓、根尖周病和牙周疾病等慢性感染，有时可呈急性炎症发作，其中的细菌或细菌的毒性产物或抗原性物质可随血循环或淋巴通道传播而引起全身并发症，如人工关节的感染、肺部感染、人咬伤的感染等。

1. 置换关节的感染 在骨科的临床工作中置换关节尤其是髋关节技术日益被广泛应用，这类患者在接受口腔科治疗时，口腔细菌很易于侵袭于关节置换的部位而引起感染，在治疗前需给予抗生素的预防控制，不然在置换关节周围的细菌感染是较难处理的，往往会导致跛足。

2. 肺部感染 在感染的口腔中唾液或牙菌斑污染的牙科材料如充填体或人工牙冠的碎屑误吸进呼吸道时可引起较严重的肺部感染甚或形成肺脓肿，其致病菌常为龈下牙菌斑中的G^-厌氧菌。预防的主要措施为口腔中操作时使用橡皮障。

3. 人咬伤而致的感染 由人的牙齿撕咬或以拳击口腔均可使受伤的局部受到口腔细菌的侵袭、有时口腔科医师已有擦伤或切口的手指在患者口腔

中进行操作时也会受到感染，其致病菌常为厌氧菌和需氧菌的混合感染，对这类感染的处理为局部清洗创口局部敷用消炎药物为主，预防的措施为医护人员在口腔操作时戴手套。

三、病灶感染

（一）概念

病灶（focus）是一个局限的具有致病性微生物感染的组织。若病灶内的致病微生物或其毒素向远隔部位的组织器官转移，引起新的疾病，称为病灶感染（focal intertion）。

人体内存在的病灶，不一定都引起病灶感染，并非临床上所有不明原因的疾病都是病灶感染所致。病灶不是口腔所特有，因此不能将所有可能与病灶有关的疾病都归因于口腔病灶。

（二）口腔病灶

口腔中存在着各种可能转移到远处的病灶，有人认为冠周炎、口炎、感染囊肿和涎腺结石等都可成为口腔病灶，然而比较公认的口腔病灶大致可分为下述两类：

1. 牙髓及根尖周的感染性病变　包括感染根管、死髓牙，根尖肉芽肿、囊肿和脓肿等，深居于牙髓腔或牙槽骨中，常有纤维组织包绕，不易受外界的激惹和干扰，但以免疫学变态反应的角度来看，其毒素及代谢产物的扩散和致病作用不能完全排除。

2. 牙周疾病　牙周疾病在病灶感染中具有重要意义，因为牙周病常波及多个牙，感染面积大，位置表浅，由于牙松动，牙周袋内壁为溃疡面，易受外界的激惹和干扰，即使咀嚼食物时，也可使牙周病灶或龈沟的细菌及其毒性产物进入牙龈和牙周的毛细血管扩散传播，引起或加重其他器官的损害。

（三）口腔病灶感染所致疾病

口腔病灶感染（oral focal infection）能导致或加剧许多全身性疾病，最常见的与口腔病灶感染有关的疾病有：

1. 亚急性细菌性心内膜炎（subacute infection endocarditis）　一般由微生物定植于某一心瓣膜，如二尖瓣或动脉瓣的内膜表面造成的损害。引起本病的菌种主要为草绿色链球菌，近年来由于抗生素的广泛应用，引起本病的菌种有所改变，已趋向混合细菌感染，甚至为真菌或病毒感染，故又称感染性心内膜炎。亚急性感染性内膜炎通常影响原来表面有损害的心瓣膜，其危险因素包括风湿性心脏病、先天性心脏病（如法四联症、室间隔缺损、主动脉瓣狭窄、动脉导管未闭），心脏手术（如瓣膜置换术）后患者，吸毒者及先天抗感染能力弱者。感染性心内膜炎男性发病率较高，在相当长的一段时间里，认为亚急性感染性心内膜炎好发于青年，而目前常发生在中老年，这种发病率在年龄上的明显变化，除了新的危险因素出现外，如常可在心脏动脉硬化基础上发病，还有部分原因在于老年人的心内膜炎在逐步被认识。

口腔链球菌为感染性心内膜炎的最常见病菌，如轻型链球菌、血型链球菌和变形链球菌约占50%～70%，近年来有所下降，如葡萄球菌性心内膜炎（主要为表皮葡萄球菌）较普遍，还包括一些其他口腔细菌如嗜血杆菌、拟杆菌、梭杆菌，甚至真菌或病毒感染。

近来研究表明最常引起心内膜炎的细菌，常对心瓣膜或单层移行内皮具高度亲和力；一些口腔链球菌能产生胞外多糖，有助于细菌的附着、细菌间粘附集聚，是造成心内膜炎的另一致病因素。这些病菌造成心脏内皮发生局部炎症，导致血小板和纤维蛋白沉积；或在菌血症期间，细菌在瓣膜定居后，被血小板、纤维蛋白沉积物等覆盖包绕，使细菌免受吞噬而存活。病原体可存活于心内膜的赘生物中，赘生物脱落可在身体其他部位形成栓子。近年来研究发现此类病人的脑、肾、皮肤等的影响是小血管过敏性炎症反应所致，并非栓子造成。如不及时治疗，病人可因心力衰竭、神经紊乱、血栓或血肿而死亡。

2. 关节炎　主要为类风湿和风湿性关节炎，这些病例常可在血液中出现很高的抗溶血链球菌的抗体效价，有的病例在消除口腔病灶后症状可出现明显缓解。

3. 眼病　口腔病灶可引起虹膜炎，睫状体炎、脉络膜炎、眼色素层炎及球后神经炎等。临床上在拔牙或摘除扁桃体后，偶尔能观察到眼病的一时性加剧；许多眼部疾病发生时，除了病灶外，找不到其他全身性病因，而在感染灶消除后，有些眼病能迅速痊愈。动物实验也曾证实静脉注射链球菌后，可诱发虹膜炎。然而也有些报告反对这一假说，认

为口腔病灶当作某些眼病的致病因素尚缺乏证据，因为许多有口腔病灶的人无眼病，有些眼病不作任何治疗能自行痊愈。

4. 肾脏疾病 有些报告认为肾小球肾炎、肾盂肾炎、脓性肾变性病、肾周脓肿等可能与口腔病灶感染有关，清除病灶后不仅可缩短急性期，并能防止肾脏继续受损。

5. 皮肤病 与病灶感染有关的皮肤病如荨麻疹、湿疹、脓疱病、多形性红斑等，尽管这种关系尚无确凿证据，但消除口腔病灶对于这类患者常常有益。

（四）口腔病灶感染的诊断

不明原因的全身性疾病，特别是上述与口腔病灶有关的疾病，未发现明显致病因素时，才考虑口腔病灶因素。关于其诊断过去曾作多方面的探索，如白细胞计数，红细胞沉降率，血液中尿酸含量测定，补体结合试验、皮肤过敏试验等；对口腔病灶的检查包括牙体、牙周、根周组织、粘膜和唾液腺开口等处进行细致检查。但要在临床上对口腔病灶感染作出准确可靠的诊断，还是很困难的。临床上对某个可疑的口腔病灶感染病，通常靠消除病灶后，某种全身疾病获得痊愈时才能被证实。总之查出可疑的口腔病灶，应予以消除，对改善患者的全身状况是有益的。

（五）口腔病灶的预防和处理

1. 预防 预防口腔病灶感染和获得最佳的口腔健康卫生水平十分重要，包括日常口腔卫生措施、洁治、刮治及去除局部感染灶等。口腔病灶感染不仅与口腔微生物类型有关，还与口腔治疗有关。据估计拔除533个牙的诸多患者中，就可能出现1例心内膜炎、又如不合适义齿造成的溃疡也是菌血症的病源，其他牙科操作均可导致菌血症，只是引发的频率可能较拔牙小些，因此口腔科医师在口腔病灶感染预防中负重要责任，在操作的同时应采取预防措施，包括局部消毒和全身应用抗生素。在预防中另外很重要的一点是识别易感因子和高危人群，如心瓣膜修复者比一般人易发生心内膜炎。

2. 治疗 口腔病灶的治疗在于消除口腔内的可疑病灶，如有牙周病灶需消除牙周袋，使牙周组织恢复健康，如有根尖周病变，则须进行根管治疗或根尖手术治疗，以消除根尖周病灶，如牙周病变或根尖周病变较严重而无须保留患牙时，则应予拔除，不要姑息应拔除的牙，但不一定要拔除不必拔的牙。在治疗过程中，对于原来的病灶区域，又可能造成新的创伤，使病灶中的病原菌及其产物得机会扩散传播，而加重所引起的其他器官的病灶感染。因此在消除口腔病灶时，必须注意尽量防止或减少细菌及其产物进入血液循环扩散，在手术前对术区应严格消毒，减少细菌进入血循环机会，手术前后用药物控制感染，选择抗生素时，要考虑进入血循环的细菌种类以及可能引起感染的微生物，在潜在的高危病人中推荐在口腔操作时采用抗生素预防。

（李德懿）

第六节 口腔颌面部感染

感染（infection）是机体和微生物相互作用所表现的病理生理过程；是微生物在宿主内异常繁殖与侵袭导致机体产生以防御为主的一系列全身或局部组织反应的疾患；是微生物侵入宿主正常组织产生的微生物与宿主相互作用，以炎症反应为特征的一种生态学现象。感染性疾病在临床表现上有很多相似之处，所有感染都有不同程度的肿胀、疼痛、充血。临床处理及满意的治疗措施要求我们首先要弄清以下三个重要因素：①感染发生的部位及来源，②导致疾病发生及病程发展的主要微生物，即病原体，③病原微生物敏感的抗生素或其他生物制剂。

颌面部感染是口腔临床常见的感染性疾病，主要包括智齿冠周炎、颌面部间隙感染（如眶下间隙感染、颊间隙感染、颞间隙感染、颌下间隙感染、口底多间隙感染等）、颌骨骨髓炎、面颈部淋巴结炎、面部疼痛以及面颈部的特异病原菌感染如颌面骨结核、颌面部放线菌病、颌面部念珠菌病、颌面部梅毒、HIV感染患者（AIDS）继发的颌面部感染等。

一、口腔颌面部感染的分类

口腔颌面部感染传统的分类方法是以临床感染发生部位划分，如发生在第三磨牙（智齿）的智齿冠周炎、发生于舌下部位的舌下间隙感染、发生在腮腺的腮腺炎以及发生在颌骨的骨

髓炎等；或依其引起感染的特异性微生物分类命名为颌面部放线菌病、颌面部念珠菌病、颌面骨结核、颌面部梅毒等。在颌面部感染的现代研究中，提出依其感染途径将颌面部感染分为牙源性颌面部感染和非牙源性颌面部感染两大类。

（一）牙源性颌面部感染

病原菌通过病变牙或牙周组织进入颌面部引发的感染统称为牙源性颌面部感染。颌面部牙源性感染是颌面外科临床最多见的颌面部感染类型，也是颌面外科临床最常见的疾病之一。

由于牙齿及牙周组织在解剖结构上与颌骨直接相连，未能控制的牙体或牙周感染可向根尖、牙槽骨、颌骨以及颌面部蜂窝组织间隙扩散，由原病灶位的病原微生物引发颌面部的继发感染。在口腔临床龋病、牙周病、牙髓及根尖周感染是常见病、多发病，所以牙源性途径引起的颌面部感染也就有较高的发病率。在颌面外科临床最常见的牙源性颌面部感染首属智齿冠周炎，其他常见的牙源性颌面部感染有：由下颌智齿冠周炎及下颌磨牙尖周炎炎症扩散所致的翼下颌间隙感染和颌下间隙感染等。此外，拔牙后感染也被列入牙源性感染之列，因为牙拔出后形成的牙窝容易滞留细菌并有助于细菌生长繁殖并可继发颌面部感染。

（二）非牙源性颌面部感染

非患牙或牙周组织所引起的颌面部感染被统称为非牙源性颌面部感染，包括除牙源性感染之外的所有颌面部感染。非牙源性颌面部感染主要包括以下五大类：

腺源性颌面部感染　由颌面部淋巴结、腮腺、颌下腺导管感染扩散所致，如颌面部淋巴结炎、涎腺炎等。

损伤性颌面部感染　继发于颌面部损伤后，如刀器伤、火器伤、咬伤、颌骨开放性骨折或异物深嵌入颌面部所引起的颌面部感染。

血源性颌面部感染　由机体其他部位的化脓性病灶通过血液循环，或由菌血症所引起的颌面部软组织或颌骨的感染。

医源性颌面部感染　医疗行为（如手术、穿刺）过程中所引起的继发感染。

颌面部特异性感染　包括由特异性微生物所引起的颌面部感染，如颌面骨结核、颌面部放线菌病、颌面部念珠菌病、颌面部梅毒等。

二、口腔颌面部感染的病原微生物学

感染是微生物对宿主细胞或组织的异常攻击，及宿主对这种攻击的反应总和，所以决定感染发生、发展及其严重程度的主体因素是微生物与宿主两方面。引起颌面部感染的主要病原微生物包括细菌、病毒和真菌，其感染途径可通过牙源性（患牙及感染牙周组织）或非牙源性（颌面部损伤、特异微生物侵袭等）导致颌面部感染。对宿主来说则与宿主口腔卫生状况、机体免疫力及健康状况，以及宿主对口腔疾病重视的程度有关（如及时治疗患牙和牙周炎症、对智齿萌出时的口腔卫生和预防感染措施的采取等）。

（一）牙源性颌面部感染的病原微生物学特点

牙源性颌面部感染的病原微生物通过病变牙或牙周组织引起颌面部的继发感染，其微生物种类与龋齿、牙周炎、牙髓及根尖周感染的病原微生物密切相关，其中细菌是主要的病原微生物，包括多种兼性厌氧菌和专性厌氧菌，革兰阳性或革兰阴性的球菌、杆菌、弯曲菌和螺旋体。牙源性颌面部感染的细菌学特点主要有以下三点：①口腔正常菌群条件致病。②厌氧菌是主要的病原菌。③混合菌感染是最多见的感染类型。

（1）口腔正常菌群条件致病：颌面部牙源性感染的病原菌90%左右是由口腔正常菌群引起，在临床被称为内源性感染。人口腔中适宜的温度、湿度、丰富的营养物，多种生长因子为微生物的定植、生长繁殖提供了良好的生态环境。加之口腔解剖结构的复杂，及其理化性质的特点是使口腔中定植的微生物不仅数目多，而且种类复杂，最常见的是细菌、细菌是口腔微生物中最常见的，也是最复杂的家族。口腔内大多数感染性疾病的发生和发展与口腔正常菌群在其定植部位数量的异常增多和组成变化，以及细菌易位、毒性克隆表达有密切关系，以智齿冠周炎为例，因智齿萌出不全或阻生在龈瓣与牙冠之间形成一较深的盲袋，成为口腔清洁措施不易达到的滞留区和氧化还原电势Eh较牙面低的新生境，那些不易在牙面粘附的细菌及要求低（Eh）的厌氧菌和微需氧菌、可动菌如新月形单胞

菌、螺旋体都可能在此盲袋中定植和生长繁殖。这些定植菌可来源于牙菌斑和唾液细菌，在微生态学中称之为易位，易位的细菌在协同生长（共生）的同时存在协同致病的作用。有关口腔细菌之间的共生和拮抗关系的机制目前仍不是十分清楚。对冠周炎细菌学研究发现其主要的病原菌是多种口腔正常菌群，如口腔链球菌群、中间普氏菌、牙龈卟啉单胞菌、梭杆菌等，而外源菌如金黄色葡萄球菌、肠杆菌很少见。

（2）厌氧菌是主要的病原菌：厌氧菌在牙源性颌面部感染的细菌学检查中的高检出率已引起学者们的广泛重视。在冠周炎和拔牙后创面感染等常见牙源性感染的早期研究中，草绿色链球菌被认为是主要的病原菌，随着厌氧培养技术的进步和发展，对牙源性颌面部细菌学感染的研究证明：厌氧菌是最常见的病原菌，在牙源性感染中起着主要的作用。至少有10多种厌氧菌被认为与牙源性颌面部感染关系密切，是优势的重要病原菌，主要包括革兰阴性的无芽胞厌氧杆菌如中间普氏菌、产黑色素普氏菌、口普氏菌、牙龈卟啉单胞菌、具核梭杆菌等为革兰阳性的无芽胞厌氧杆菌如真杆菌、放线菌、丙酸杆菌以及厌氧球菌，消化链球菌。Gill和Scully（1990）指出：颌面部牙源性感染是颌面部最常见的感染，而厌氧菌是主要的病原菌，其中以拟杆菌、梭杆菌和消化链球菌最多见。Sablston等（1976）对65例牙源性波动脓肿的脓液标本进行培养发现：厌氧菌的检出率为65%；Chow等（1978）对31例口腔颌面部牙源性感染标本的细菌学检查结果为：专性厌氧菌的检出率为94%。肖晓蓉等（1998）报告217例牙源性颌面部感染的厌氧菌检出率为95.85%（208/217）。Sandor等（1998）概括了牙源性感染的细菌学特点并明确指出：大多数颌面部感染是为牙源性，其病因学通常被认为是口腔内源性细菌引起，为典型的多菌性（即混合菌感染），而厌氧菌则是优势的病原菌。

（3）混合菌感染是最多见的细菌感染类型：牙源性颌面部感染细菌的多菌性，即混合菌感染是牙源性感染的另一重要病原微生物学特点。在牙源性颌面部感染中，单一菌导致的感染极为少见，而以混合菌感染，即感染的多菌性最常见。这种混合菌感染的形式可以是以厌氧菌和厌氧菌导致的混合菌感染，也可能是厌氧菌和兼性厌氧菌所致的混合菌感染，临床上则以后者最为多见。当然也是兼性厌氧菌与微需氧菌引发的混合菌感染，只是比较少见。混合菌感染的另一表现形式是细菌种类以2～4种中细菌混合感染较为多见，5种或5种以上的混合菌感染则较少见。Halling和Anglesio（1992）提出牙源性颌面部软组织感染，以需氧菌和厌氧菌的混合菌感染为主。Anglesio等（1991）认为牙源性化脓性颌面部感染通常是需氧菌和厌氧菌混合感染，其中厌氧菌以拟杆菌为主。Gill和Scully（1990）指出：牙源性颌面部感染的混合细菌中大多数是厌氧菌，如拟杆菌、梭杆菌和消化链球菌。Okabe等（1995）对132例拔牙后菌血症患者的187个分离细菌的鉴定分析结果发现：其中厌氧菌为133个（71.1%）、兼性厌氧菌51个（27.3%），最多见的兼性厌氧菌和微需氧菌有乳杆菌、链球菌和葡萄球菌；最常见的厌氧菌是真杆菌、消化链球菌和丙酸杆菌。肖晓蓉等（1998）对217例牙源性颌面部感染的细菌感染类型的分析结果表明：单一菌引起的感染仅占5.53%（12/217），混合菌感染率高达94.5%（205/217），以厌氧菌和兼性厌氧菌导致的混合菌感染，约占83.8%。混合菌感染中2～4种细菌的混合菌感染率为84.4%。

牙源性颌面部感染的多菌性与其病原菌为内源性感染菌，这些细菌相互之间存在复杂的生态学和生理学关系，所以常常表现为协同作用导致内源性感染。已有的研究发现口腔正常菌群的协同作用可表现为多种形式，如一方面提供生长因子，或相互向对方提供生长因子如牙龈卟啉单胞菌为栖牙米螺旋体提供其生长所需要的丁酸，而栖牙米螺旋体则向牙龈卟啉单胞菌提供其生长所需的琥珀酸就是一典型的例子。

（二）非牙源性颌面部感染的病原微生物学特点

非牙源性颌面部感染因其感染途径明显不同于牙源性颌面部感染，所以其病原微生物也存在明显的差异。引起非牙源性感染的病原微生物不仅有细菌还有真菌和病毒。非牙源性颌面部感染的病原微生物被认为以外源性和特异病原微生物为主，如颜面部疖痈，以及损伤性颌面部感染（刀器伤或火器伤后的颌面部感染、动物或人咬伤、颌骨开放性骨折等）颌面部术后感染等的病原菌主要是外源菌，并且以需氧菌和兼性厌氧菌为主，比较常见的有金

黄色葡萄球菌和绿脓杆菌。此外，大肠埃希菌、不动杆菌、变形杆菌和克雷伯杆菌也可在部分病灶区位检出。颌面部特异病原菌感染大多是非牙源性颌面部感染，其特异病原菌主要是外源菌，如引起颌面部破伤风感染的破伤风梭杆菌；引起颌面骨结核和颈淋巴结核的结核分歧杆菌；引起颌面部梅毒的梅毒螺旋体等。由特异病原菌放线菌引起的颌面部放线菌病，长期以来被认为是外源菌感染或来源不清，近期一些研究者提出这些放线菌有可能是来自宿主口腔或皮肤的定植菌。引起非牙源性颌面部感染的内源性感染菌主要包括定植于口腔咽部的溶血性化脓性链球菌，这些病原菌可通过化脓性扁桃体感染，引起口底多间隙的继发感染和颌面部蜂窝织炎。对非牙源性颌面部感染的内源性病原菌研究提示：由于口腔颌面部特殊的解剖结构和生态位置，颌面部不仅是消化道和呼吸道与外界相通的门户，而且颜面部及颌骨周围有较多相互通连的潜在性筋膜间隙，其间含有疏松的蜂窝结缔组织，极有利于感染的蔓延，所以引起消化道和呼吸道感染的内源性病原菌可继发颌面部的感染，如耳源性炎症及腭扁桃体炎可继发咽旁间隙感染或波及翼下颌间隙感染；口腔粘膜溃疡和口炎则可引起颌下淋巴结炎，并可继发颌下间隙蜂窝织炎；急性扁桃体炎、口底软组织和颌骨损伤则可继发口底多间隙感染。颊部或颞部皮肤的损伤或者粘膜溃疡不仅可引起颊间隙或颞间隙感染，并可继发和面部蜂窝织炎。内源菌的继发感染多见于体弱或免疫状况低下的患者。已有的研究表明在非牙源性感染中，有口腔正常菌群中的厌氧菌和兼性厌氧菌引起的颌面部非牙源性感染也不容忽视。田中润一（1989）对100例口腔外科临床诊断为颌骨骨膜炎、蜂窝织炎及口唇脓肿等非牙源性颌面部感染患者的细菌学检查结果表明：其厌氧菌检出率为85%（85/100），厌氧菌和兼性厌氧菌混合感染率为49%（49/100），只有厌氧菌检出的患者为36%。肖晓蓉等（1998）报告30例非牙源性颌面部感染（包括颌面蜂窝织炎、腮腺炎等）的细菌学检查结果也指出厌氧菌的检出率为73.3%（20/30），厌氧菌和兼性厌氧菌的混合菌感染率为90%（27/30），其中以2～3种细菌的混合菌感染最多见占混合菌感染的62.96%（17/27）。检出菌中口腔正常菌群有很高的检出率，其中革兰阴性毒素无芽胞厌氧杆菌有产黑色厌氧杆菌、普氏菌、梭杆菌和二氧化碳噬纤维菌。为临床所熟悉的口颊坏疽的病原菌文森密螺旋体和梭杆菌也是口腔常住菌成员，其病因学机制可能与内源性条件致病有关。

引起颌面部非牙源性感染的其他微生物主要有真菌（白色念珠菌）和病毒：包括引起流行性腮腺炎的腮腺病毒，引起复发性唇疱疹的单纯疱疹病毒，以及引起艾滋病的人免疫缺陷病毒（HIV）等。

三、口腔颌面部感染的病原微生物

颌面部感染的病原微生物在不同的感染疾病之间存在着一定的差异，但常见的病原微生物包括细菌（厌氧菌、葡萄球菌、链球菌、绿脓杆菌、结核杆菌、螺旋体等）、真菌（念珠菌等）和病毒（单纯疱疹病毒、腮腺病毒、HIV等）。目前有关衣原体和衣原体的报告罕见。

（一）厌氧菌

厌氧菌（anaerobic bacteria）是一大类要求在厌氧条件下生长繁殖的细菌，包括革兰阳性和革兰阴性的球菌、杆菌、弯曲菌和螺旋体，分为有芽胞厌氧菌（如梭菌属）和无芽胞厌氧菌（如卟啉单胞菌、中间普氏菌、产黑色素普氏菌、放线菌、真杆菌、丙酸杆菌、消化链球菌等）两大类。其中无芽胞厌氧菌在人体的主要成员（表7-3-11）。近年来已知

表7-3-11　颌面部感染的优势厌氧菌

革兰阴性厌氧菌	牙龈卟啉单胞菌(porphyromonas gingivalis)
	中间普氏菌(prevotella intermedia)
	产黑普氏菌(prevotella nigrescens)
	产黑色素普氏菌(prevotella melaninogenica)
	口普氏菌(prevotella oris)
	颊普氏菌(prevotella buccalis)
	福氏拟杆菌(bacteroides forsythus)
	梭杆菌菌种(fusobacterium spp)
	生痰新月形单胞菌(selenomonas sputigena)
革兰阳性厌氧菌	真杆菌菌种(eubacterium spp)
	放线菌菌种(actinomyces)
	消化链球菌(peptostrepeococcus)

定植于人体的无芽胞厌氧杆菌可条件致病，引起或参与机体感染，在临床感染中占有重要的位置并日益受到临床的重视。芽胞厌氧菌（梭菌属）在人体

定植部位是肠道，在口腔中定植情况的研究结果显示其数量和种类均少见。

（二）葡萄球菌属

葡萄球菌属（staphylococcus）是临床最常见的疾病包括外源性和内源性感染，人口腔中分离的葡萄球菌见下表。

人口腔中分离的葡萄球菌

金黄色葡萄球菌属 （staphyococcus aureus）
头葡萄球菌（staphyococcus it is ）
表皮葡萄球菌（staphyococcus epidermidis）
溶血葡萄球菌（staphyococcus hoemolyticus）
人葡萄球菌（staphyococcus hominis）
模仿葡萄球菌（staphyococcus simulans）

金黄色葡萄球菌（staphyococcus aureus）是颌面部化脓性感染如颌面部疖痈、口角炎、口底多间隙感染、创伤伤口及术后感染的重要病原菌，并可继发感染引起数血症。金黄色葡萄球菌在人口腔并不多见，专家们认为由金黄色葡萄球菌在颌面部导致的化脓性感染多属外源性感染。金黄色葡萄球菌产生葡萄球菌溶血素（staphylolysin）、杀白细胞素（leukocidin）、肠毒素（enterotoxin）和凝固酶（coagulase）等多种毒素和酶，是毒力最强的葡萄菌。Younessi 等（1998 年）报告一例牙拔除后由致死性金黄色葡萄菌导致的感染性心内膜炎、患者病情发展为 DIC（弥散性血管及凝血）和多发性脓毒性梗死，最后患者死于腹部大出血。Hammere（1993 年）发现金黄色葡萄球菌不仅见于非牙源性的颌面部感染，在牙源性颌面部化脓性感染中其检出率为 31.4%-34.2%。在颌面外科临床，金黄色葡萄球菌还是颌面部外科术后感染的重要病原菌，它们或单独致病，或与链球菌、绿脓杆菌、大肠杆菌、不动杆菌一道导致混合菌感染。

表皮葡萄菌（staphyociccu epidermidis）是人体正常菌群，在皮肤的检出率为 85%～100%，在口腔、咽喉、鼻的检出率约为 90%。表皮葡萄球菌虽然毒力较弱，但却是常见的医院感染菌，当体弱或患者机体免疫功能低下的状况下，表皮葡萄球菌或易位进人非正常定居部位或与其它细菌协同作用引起多种感染。表皮葡萄球菌在颌面部间隙感染、冠周炎及颌面部术后感染中多参与混合菌感染，单独致病的病例报告不多见。Rams 等报告在牙周炎龈下葡萄球菌的检出率为 18.6%（94/506），金黄色葡萄球菌为 22.3%，其中表皮葡萄球菌为 45.8%，其他葡萄球菌包括溶血葡萄球菌Ⅲ型（6.4%）、人葡萄球菌Ⅰ型（5.3%），Ⅱ型（5.3%），腐生葡萄球菌（3.2%）、沃氏葡萄球菌（5.3%）、头葡萄球菌（2.1%）、模仿葡萄球菌（2.1%）和未能分类的葡萄球菌（2.1%）。

（三）链球菌

链球菌（strepococcus）是革兰阳性球菌，除少数部分厌氧链球菌外（如汉森链球菌、麻疹链球菌等）均为兼性厌氧菌。链球菌广泛分布于自然界，是人及动物粪便、咽鼻、口腔常住菌。在口腔定植的链球菌主要是口腔链球菌群，包括唾液链球菌群（salivarius streptococci）、变形链球菌群（mutans streptococci）、中间链球菌群（intermedius streptococci）和轻型链球菌群（mitis streptococci），其次是化脓性溶血性链球菌群（pyogenic hemolytic streptococci）。口腔链球菌群细菌定居在口腔的唾液、粘膜及牙齿，在正常情况下一般不引起口腔颌面部感染，但可条件致病，被称为条件致病菌或机会致病菌。在颌面部牙源性感染中，口腔链球菌群常常有较高的检出率，多参与混合菌感染如智齿冠周炎、颌面部间隙感染及拔牙后感染等，在拔牙后引起的菌血症中口腔链球菌也属优势菌之列。化脓性溶血链球菌群包括酿脓链球菌、肺炎链球菌等，属 A 族链球菌有较强的侵袭力，可产生多种胞外酶和外毒素如介导粘附的脂磷壁酸（LTA），抗吞噬细胞杀菌作用的 M 蛋白，能分解细胞间质、使细菌易在组织内扩散的透明质酸酶，可溶解血块、阻止血浆凝固利于细菌扩散的链激酶（steptokinase，SK）亦称链球菌溶纤维蛋白酶（streptococcal tilrinolysin），可分解脓液中具高度粘稠性的 DNA 和使脓液稀薄促进病菌扩散的链菌酶（streptodornase，SD），亦称链球菌 DNA 酶，以及链球菌溶血素 O（streptolysis O，SLO）、链球菌溶血素 S（sterptolysin S，SLS）、致热外毒素（pyrogenic exotoxin），亦称红疱疹毒素或猩红热毒素。化脓性溶血性链球菌主要定植在口腔咽部，在龈沟和牙菌斑中也可检出。虽然在口腔的定植数量远远低于口腔链球菌群，但由化脓性溶血性链球菌引起的颌面部感染多属较严重的化脓性炎症如颜面蜂窝织炎、颌面部淋巴管炎及口底多间隙感染等。

（四）肠道杆菌

肠道杆菌（enteric becilli）是一大群寄居在人类和动物肠道中的生物学性状近似的革兰阴性杆菌，其中大多数是不致病或机会致病菌，这类细菌常常引起肠外感染，多见于患者外伤伤口或术后伤口感染，被视为重要的医院感染菌。伤口清创不及时及治疗不力，或机体免疫力降低，或长期大量使用抗生素和免疫抑制剂导致菌群失调等因素均可由这些肠道杆菌引起感染。在颌面部感染中，肠道杆菌多引发非牙源性颌面部感染，如颌面部损伤性感染（刀器伤、咬伤、开放性颌骨骨折）和颌面部术后感染。在颌面部感染中分离到的肠杆菌以绿脓杆菌（pseudomonas aeruginosa）和大肠埃希菌（Escherichia coli）即大肠杆菌最常见，其次是不动杆菌（acinetobacter）、克雷伯菌（klebsiella）和变形杆菌（proteus）等。绿脓杆菌是典型的机会感染病原菌，在颌面外科术后感染中是最常见的病原菌，专家们指出绿脓杆菌、抵抗力低下的病人和特定的医院环境三者构成绿脓杆菌感染的流行环节。绿脓杆菌极易在潮湿的环境中滋生如病房中的拖把、污水池、失效的消毒浸泡液等。陵笑等报道皮肤及粘膜也是绿脓杆菌易定植的部位。

（五）结核杆菌

结核杆菌（tubercle bacillus）属分歧杆菌属（mycobacterium），为细长、略弯曲的杆菌，1～4μm×0.4μm大小，无荚膜，无鞭毛，多成团排列。结核杆菌可抵抗酸乙醇脱色，故又名抗酸杆菌（acid-fast bacilli）。

引起人结核病的有人型结核杆菌（human type tubercle bacillus）和牛型结核杆菌（bovine type tubercle bacillus）。结核杆菌无荚膜和侵袭性酶，也不产生内毒素和外毒素，其致病性可能与细菌在组织细胞内大量繁殖组织有关，其菌体成分及代谢产物的毒性与机体对此产生的免疫反应是疾病发生和发展的两个主要影响因素。结核杆菌的脂质毒性成分包括磷脂、分歧菌酸及其产生的结核菌等。

由结核杆菌引起的颌面部结核是颌面骨结核和结核性淋巴结炎，多见于青少年。

（六）真菌

真菌（fungi）是真核细胞微生物，在大小、结构和化学组成方面与原核细胞微生物的细菌有很大差别。真菌比细菌大，在普通光学显微镜下放大100～500倍即可以看清其细胞结构，真菌的细胞结构中有细胞壁但无细菌细胞壁的肽聚糖。按其形态可将真菌分为单细胞和多细胞两大类：单细胞真菌呈圆形或卵圆形，以出芽方式繁殖，常见的有酵母菌（yeast）和类酵母菌（yeast-lke fungus）；多细胞真菌大多长出菌丝（hypha）与孢子（spore），多细胞真菌的菌丝与孢子的形态是鉴别真菌的重要标志。

颌面部真菌感染的主要致病菌是白色念珠菌（candida albicans），又称白色假丝酵母菌。白色念珠菌细胞为圆形或卵圆形（2μm×4μm），革兰染色阳性。白色念珠菌以出芽繁殖称芽生孢子，芽生孢子伸长成芽管形成的假菌丝和在玉米粉培养基上长出的厚膜孢子有助于鉴别白色念珠菌和其他念珠菌。

白色念珠菌通常存在于人的口腔、上呼吸道、肠道及阴道粘膜，是人体正常微生物群成员之一，当机体抵抗力降低或正常菌群失调时可致病，被称为内源性真菌感染，这也是白色念珠菌感染的主要形式，如新生儿口角炎。由自然界的白色念珠菌引起的念珠菌感染被称为外源性真菌感染，可见于婴幼儿皮肤念珠菌感染。有关白色念珠菌感染致病的机制被认为与白色念珠菌的毒力、数量有关，而机体抵抗力低则是白色念珠菌感染的重要诱发原因。此外，抗生素在临床的大量使用或使用不当以及颌面部肿瘤患者长时间放疗导致正常菌群失调也是白色念珠菌感染日益增多的另一重要原因。除白色念珠菌外，热带念珠菌（candida tropicalis）、青霉素（penicillium）、红类酵母菌（rhodotorula）也被发现与葡萄球菌或链球菌一道引起颌面部进展性牙源性感染。

新型隐球菌（cryptococcus neoformans）又名溶组织酵母菌，是隐球菌属（cryptococcus）中唯一致病的菌种。新型隐球菌为圆形的酵母型菌，2～5μm大小（在）组织中可达（5～20μm大小），不生成假菌丝。印度墨汁色可见比菌体大1～3倍的厚而透明的荚膜。分解尿素的特性可区别于念珠菌。虽然在正常人体的体表、口腔及肠道可分离到此菌，但其传染源被认为是污染的土壤。新型隐球菌引起的颌面部真菌感染较少见，机体抵抗力降低及抗生素、激素和免疫抑制剂的广泛使用可导致隐球菌的感染。

(七) 病毒

病毒 (virus) 是临床传染病的重要病原微生物。病毒为20～30nm大小，病毒体主要由核酸、蛋白质、脂质和糖类组成。核酸位于病毒体中心，构成病毒体的核心 (core)，为病毒的增殖、遗传和变异等功能提供遗传信息。蛋白质是病毒体的重要组分（占病毒体总重量的30%～70%左右），也是构成病毒提衣壳和包膜的主要成分，与病毒体对组织细胞的吸附、侵入和感染有关。与颌面部感染有关的病毒主要包括腮腺炎病毒 (mumps virus)、单纯疱疹病毒 (herpes simplex virus，HSV)、水痘-带状疱疹病毒 (varicella-zoster virus，VAV)、狂犬病病毒 (rabies virus)、人类免疫缺陷病毒 (humranimmunodeficiency virus，HIV) 等。

腮腺炎病毒属副粘病毒 (paramyxo virus)，具其典型的形态，包膜刺突由二种不同的糖蛋白组成，一种具有血凝素-神经氨酸酶活性 (HN 蛋白)，一种具有使细胞溶合及溶解红细胞的作用 (F蛋白)。病毒衣壳含可溶性抗原 (S抗原)。腮腺炎病毒引起流行性腮腺炎，多见于5～9岁的儿童。在颌面的腮腺不一侧或两侧肿胀、疼痛，有时可继发脑膜炎和睾丸炎。

单纯疱疹病毒和水痘-带状疱疹病毒同属疱疹病毒 (herpesvirus)，是一群中等大小，有包膜的DNA病毒。疱疹病毒呈球形，病毒核衣壳由162个壳粒组成立体对称的20面体，其内是由双链线DNA组成的核心。核衣壳周围有一层或多层包膜，病毒外周直径是150～200nm，无包膜的核衣壳直径约为100nm。单纯疱疹病 (HSV) 的核酸为双股线状DNA，每股DNA由长、短两部分组成，互相以共价键连接，两部分的末端均由反向重复序列，借此每一条DNA键可自行通过末端序列配对形成环状结构。单纯疱疹病毒有两种血清型：HSV-1和HSV-2，引起颌面部唇疱疹和面颊皮肤成片形疱疹的是HSV-1。

水痘-带状疱疹病毒 (HZV) 的基本特征与HSV相似，但仅有一个血清型。病毒糖蛋白gpl的分子量大，在包膜上含量最高，是HZV的主要病毒抗原。HZV在儿童初次感染时引起水痘，在潜伏多年后可在成年人或老年人复发，在胸、腹或脸部皮肤沿着感觉神经的径路产生串联成带状的疱疹，故名水痘-带状疱疹病毒。

狂犬病病毒在病毒的分类上归属弹状病毒科 (rhabdoviridae)，其外形似子弹状，75～80nm×180nm大小。中心是单负股RNA，外绕以螺旋状对称排列的蛋白质衣壳，表面有脂蛋白包膜，包膜上有由糖蛋白G组成的刺突。狂犬病毒在易感动物或人的中枢神经细胞中增殖时，于胞浆内形成直径2～30μm的圆形或椭圆形的包涵体，称内基氏小体 (Negri body)，有诊断价值。狂犬病毒可通过被患狂犬病的疯狗咬伤的伤口进入人体内，在1周至数年的潜伏期后发病。

人类免疫缺陷病毒 (HIV) 属逆转录病毒科 (retroviridae) HIV是1983年法国Montagnier从一患淋巴腺综合征的男性同性恋患者血液中分离到的一种新的逆转录病毒，称为淋巴结病相关病毒。在1986年国际病毒分类委员会建议统一称为人类免疫缺陷病毒。HIV引起全球瞩目的艾滋病 (AIDS)，其全名为获得性免疫缺陷综合征 (acquired immunodeficiency syndrome)。口腔病变往往是AIDS的首发症状，AIDS病人口腔病损的发生率通常在40%～50%左右。有关的研究发现，引起AIDS的病毒可能有多种，如HIV-1、HIV-2等。

(肖晓蓉)

参考文献

1. 刘天佳，等. 变形链球菌对唾液成分的选择性结合. 华西口腔医学杂志，1991，9(2):82
2. 岳松龄，等. 菌斑细胞外液对牙釉质脱矿的影响. 华西医科大学学报，1991；22:229
3. 周学东，等. 人工菌斑模型的研究. 华西口腔医学杂志，1992，10(4):257
4. 刘天佳，等. 粘性放线菌对胶原的结合. 中华口腔医学杂志，1992，27(4):212
5. 李鸣宇，刘正. 口腔链球菌菌体表面的葡萄糖基转移酶受体研究. 口腔医学纵横，1994，10(3):141
6. 边专，樊明文，陈军. 变形链球菌糖基转移酶缺陷突变株合成葡聚糖的扫描电镜观察. 牙体牙髓牙周病学杂志，1995，5(3):134
7. 樊明文主编. 口腔生物学. 北京：人民卫生出版社，1995
8. 罗宗莲，黄定明，周学东. 变形链球菌Ⅰ型Mutans表面蛋白PⅠ的粘附作用. 上海口腔医学，1995，4:201
9. 储冰峰，等. 变形链球菌表面抗原Ⅰ/Ⅱ基因片段的聚合酶链反应扩增. 牙体牙髓牙周病学杂志，1996，6

(2):79
10. 赵丽妮，刘大佳. 口腔乳杆菌对胶原的粘附. 华西口腔医学杂志，1997，15(4):283
11. 赵丽妮，刘大佳，岳松龄. 与牙面粘附有关的粘性放线菌粘结素的研究. 华西口腔医学杂志，1997，14(4):316
12. 赵丽娟，刘天佳，岳松龄. 粘性放线菌唾液蛋白受体的研究. 华西口腔医学杂志，1997，15(1):58
13. 詹玲，刘天佳，岳松龄. 变形链球菌表面粘结素的筛选和分离. 华西口腔医学杂志，1998，16(1):76
14. 刘天佳，詹玲. 血清型C变形链球菌遗传多样性的初步研究. 华西口腔医学杂志，1998，16(4):291
15. 刘天佳主编. 口腔疾病的微生物学基础. 北京：人民卫生出版社，1999
16. 詹玲，刘天佳，岳松龄. 变形链球菌表面粘结素与唾液受体特异性的初步研究. 中华口腔医学杂志，1999，34(1):19
17. Leung KP, et al. Binding of colloidal gold-labled salivary proline-rich proteins to Actinomyes viscosus type Ⅰ fimbriae. Infect Immun, 1990, 58:1986
18. Schuster GS. Oral Microbiology and Infections Disease. 3rd ed. philadephia: BC Decker, 1990
19. Wong C, et al. Size and subdomain architecture of the glucan binding domain of sucrose-3-2D GTF from S. sobrinus. Infect Immun, 1990, 58:2165
20. 刘天佳，Gibbons RJ. Binding of Streptococci of the "mutans" group to type Ⅰ collagen associated with apatitic surfaces. Oral Microbiol Immunol, 1990, 5:131
21. 刘天佳，Gibbons RJ. Streptococcus cricetus and Streptococcus rattus bind to different segments of collagen molecules. Oral Microbiol Immunol, 1990, 5:143
22. 刘天佳，Gibbons RJ, Hay DI. Binding of Actinomyces viscosus to collagen: association with the type Ⅰ fimbrial adhesin. Oral Microbiol Immunol, 1991, 6:1
23. Bentley RW, et al. Intrageneric structure of Streptococcus based on comparative analysis of small-subunit rRNA sequences. Int J Syst Bact, 1991, 41:487
24. Ferguson DB. Aspects of Oral Molecular Bioloty. Basel: Karger, 1991
25. Alaluusua S, et al. Mutacin activity of strains isolated from children with varying levels of mutans Streptococci and caries. Arch Oral Biol, 1991, 36:251
26. Stromberg N, et al. Salivry receptros for gal Nac β-sensitive adherence of Actinomyces spp evidence for properties. Infect Immun, 1992, 60:3278
27. Marsh PD and Martin M. Oral Microbiology. 3rd ed. London: chapman and Hall, 1992
28. Munro GH, et al. A protein fragment of cell surface antigen Ⅰ/Ⅱ which prevents adhesion of S. mutans. Infect Immun, 1993, 61(11):4590
29. Okahashi N, et al. Incentification of antigenic epitopes in an alanian-rich repeating region of a surface protein antigen of S. mutans. Infect Immun, 1993, 64(4):1301
30. Yueng MK, Complete nucleotide sequence of the Actinomyces viscosus T14V sialidose gene: presence of a conserved repeating sequence among strains of Actinomyces spp. Infect Immun, 1993, 61:109
31. Saarela M, et al Genetic diversity within isolates of mutans Streptococci recognized by rRNA gene probe. J Clin Microbiol, 1993, 31:584
32. Lis M, Shiroza T, Kuramitsu HK. Role of C-terminal cirect repeating units of the S. mutans GTF-s in glucan binding. Appl Environ Microbiol, 1995, 61(5):2042
33. Mcgrady JA. Specific and charge interaction medicate collagen recognization by oral Lactobacilli. J Dent Res, 1995, 74:649

第八篇

CHINESE STOMATOLOGY

口腔生态学

主编　周学东

作者　丁　一　胡　涛　李继遥　周学东
　　　高　宁　肖晓蓉　郭　斌

第一章　口腔生态学基础

口腔生态学（oral ecology）是生态学的一个分支学科，也是口腔医学基础学科中的一门新兴学科。掌握口腔生态学的基本知识，对于认识疾病发生机制，研究有效的防治措施是十分有益的。

第一节　概　　述

生态学是生命科学的一个分支，按生物类型的分类可分为动物生态学、植物生态学、昆虫生态学、微生物生态学、个体生态学等。各学科研究对象都是生命现象，学科之间存在着纵向和横向的联系，但又有各自的理论和方法。

一、口腔生态学定义

口腔生态学是在口腔解剖生理学、口腔微生物学、口腔生物化学以及生态学等多学科理论的基础上发展起来的，是人体生态学的重要部分。近年来，随着口腔生态学理论的不断发展，该理论已逐渐深入到口腔医学的各个领域，既丰富和充实了该理论的基本知识，又以全新的角度研究口腔一些常见疾病的发生机制，为疾病的生态防治奠定了基础。口腔生态学是研究口腔组织器官与口腔微生物群以及微生物群之间相互关系的一门学科，它阐明口腔组织器官与微生物群之间各种相互作用的生理平衡态和病理失调态的机制，提出维护口腔生态生理平衡和防止失调的措施和方法。

二、口腔生态学的研究内容

生态学是研究生命系统与环境系统之间的相互作用的规律以及机制的科学；研究生物与生物、生物与环境相互依赖和相互制约；研究正常微生物群与其宿主相互关系的生命科学的分支学科。也就是说，口腔生态系是由口腔正常微生物群和人体口腔组织器官共同构成的。微生物群与宿主在共同的历史进化进程中形成生态关系。口腔生态学就是研究这种相互关系的动态状况，研究口腔生态学组成的两个部分在维护口腔生态平衡中所起的作用；研究影响口腔生态平衡的因素以及如何调整生态平衡等，其研究内容甚为广泛。

口腔生态学研究的重要作用在于：

（一）认识生命的本质

生命与其环境构成统一体。口腔生态系中微生物群对宿主产生影响，而宿主也对微生物群产生影响，二者在动态中维护平衡，调节着口腔局部以及全身的生态平衡。微生物群对宿主具有再生、拮抗、消化、营养、免疫等生理作用。因此，了解口腔生态学对学习口腔医学有较大的贡献，是口腔医学重要的基础学科。

（二）认识疾病发生的本质

一切对环境产生干扰的因素，如生物的、物理的、化学的都可能引起生态的失调。许多口腔疾病的发生，如龋病、牙周病都是由于正常微生物群的失调所致。口腔因特殊的生态条件，许多成员菌每隔15～20分钟繁殖一代。在该过程中各种刺激，如手术、外伤、感染、情绪激动、肿瘤、内分泌改变以及外环境变化等都可以引起生态失调。

大量研究已经证实龋病、牙周病是细菌性疾病。已发现与该病发生关系密切的细菌几十种。这些细菌在正常人或患者口腔中均可以查见，只是分离率多少不同，很难确定哪个就是病原菌。从生态学的角度，分析微生物的定性、定量和定位，不难发现，疾病的发生是由于宿主转换、定位转换，使不致病的正常菌群成为条件致病菌。生态条件改变可引起正常微生物群的定位转换或宿主转移，使在一个生态区内属正常的菌群，转移到另一生态区内就可能成为致病菌。因此，用生态学理论认识疾病发生的机制是全面的，辨证的，而不是单一的，孤立的。

（三）医学监测和研究

口腔正常微生物群是人体重要的生理学组成部分。人体口腔中发生的任何一种个体反应都可能通过正常微生物群的定性、定量和定位表现出来。因此，口腔正常微生物群、微生物群的代谢产物、微生物群与宿主相互作用的反应都可以作为人体生理

功能的监测指标。

口腔临床医学的各种诊断、治疗和预防措施及药物都可能对口腔生态系产生影响。这种影响作用于组成生态系的任何一部分微生物群或宿主，都可能造成口腔生态的破坏。从生态学角度对这些措施进行监测，将大大提高其科学性和有效性。

三、口腔生态学与其他学科的关系

过去，口腔生态学的研究内容均分布于相关的学科之中，如口腔微生物学、口腔免疫学、口腔生物化学和口腔解剖生理学，随着口腔生态学理论的不断发展，该学科的研究内容也不断充实，知识不断更新。

从宏观上看，生态学是研究地球上生物圈与地球本身相互关系的生物学科。也就是说，生态学是研究生物与环境相互关系的学科。口腔生态学是研究微生物对宿主的正常或生理的作用、彼此间平衡或失调以及如何控制失调、恢复平衡的学科。口腔微生物学属于生物学范畴，是研究寄居在口腔中的微生物的分类、分离、培养、鉴定，侧重在微生物致病作用的研究。口腔微生物学是口腔生态学的基础，两者不能互相取代，也不能互相吞并。

口腔解剖生理学是研究口腔组织器官的发生、发育以及生理功能。由于口腔组织器官是口腔生态系组成的重要部分，二者关系更为密切。生态学侧重于研究口腔微生物群与这些组织器官之间的生理平衡关系。

第二节 口腔生态学的组成

口腔是人体的重要器官，其主要生物学功能是食物的咀嚼、吞咽、消化、语言、美观等。口腔生态系是由两大部分组成。一是口腔组织器官本身，它包括形态各一，功能各一的牙齿、牙周组织、舌头、口腔粘膜以及唾液等。第二部分是存在于口腔中的各种微生物群，包括细菌、真菌、螺旋体、原虫、支原体和病毒。这些微生物在口腔的不同部位共栖、竞争和拮抗，与人类口腔健康处于动态平衡关系。由于口腔具有适应各种微生物生存的温度、湿度和pH，以及丰富的营养来源，构成了天然的微生物培养基。

一、口腔生态区

生态区（biotic area）是生态系统的空间层次，是生物体生存的环境区。对宿主机体而言，生态区指解剖结构及理化性质不同的系统、器官，如消化系统、呼吸系统、泌尿生殖系统和皮肤均为独立的生态区。生态区是一个相对的概念，可分为大生态区和小生态区或更小的生态区，如消化系统是一个大生态区，其中包括的口腔、食管、胃、肠又是独立的生态区。以口腔生态区为例，又可划分为唾液、牙齿、舌、腭、唇等更小的生态区。

生态区作为一个生态空间层次，还包括一些次空间层次（或亚结构），生态学家将其称为生境（habitat）。生境是生态区的亚结构或次空间。生境的亚结构或次空间称为生态点（biotales），而生态位（niche）则是生态点内更小的亚结构或空间层次，在生态学中又称其为小生境或生态灶、生态龛。这些空间层次的划分上是区域和解剖部位划分的相对概念，是为了更直接、更真实地反映这些空间层次的生态学特点，更有利于揭示生物体与空间层次关系的本质。在小的生态空间中如生态位中，微生物相互之间以及与生态空间中各种理化因素的关系得以最充分地体现。了解口腔生态区的组成及特性是认识和了解口腔微生物生态学的基础。

（一）组成

口腔生态区是机体生态系统中重要的空间层次之一，由唇、舌、颊、腭、牙龈、牙槽骨、牙齿及唾液组成。这些不同的组成部分可视为不同的小生态区。对不同个体而言，口腔生态区还包括修复体（活动或固定义齿、种植牙）及矫治器等。这些小生态区可按其结构特点及所处位置划分为不同的生境、生态点和生态位，以牙齿为例，牙冠和牙根是不同的生境，而牙冠又包括牙面和窝沟，而牙面又可分为唇侧面、舌侧面、颊侧面和邻面。这些不同牙面上和窝沟上又可分为多个生态点和生态位。

1. 牙齿生态区　牙齿是口腔的重要组成。人一生有两副牙齿，一副乳牙、一副恒牙。乳牙，从胚胎第2个月开始发生，出生后6个月左右萌出，2岁半左右全部萌出，共计20颗。恒牙是从胚胎第5个月开始发生，在6岁开始萌出，20岁左右全部萌出。恒牙有28或32颗。进入人体的食物是通过牙齿进行粗加工，方能由胃肠道消化、吸收。

牙齿对食物的加工是分工合作的，按照不同的生理功能，牙齿可以分为：①切牙组，切割食物成块状。②尖牙组，撕碎食物。尖牙根大粗长，深埋于颌骨内，能够承受较大的咬合力。③磨牙组，将切牙和尖牙切撕后的食物在磨牙研磨，便于胃肠道消化吸收。

每颗牙齿都是由牙冠和牙根组成的。牙冠暴露在口腔中，牙根则包埋在牙槽骨中。牙冠表面有不同的几个面，构成环境不同的生态小区。

牙冠的光滑面包括唇面、舌面，唇面靠近口唇和颊侧粘膜。舌面靠近舌头和上腭。牙冠的光滑面属口腔的自洁区，容易受到唾液、食物摩擦和口腔卫生措施（含漱刷牙等）的清洁作用。凡能在光滑面上定植的微生物群必须具有特殊的抗脱离力。

牙冠的咬合面有形态各一的点隙沟裂，使牙齿表面呈凹凸状，有很多的隆凸和凹陷区。隆凸区如牙嵴、舌面隆突、牙尖；凹陷区如点隙沟裂。牙冠的这些部位属口腔的非自洁区，各种生理的或机械的自洁作用均不易达到。这一特殊的生态条件，为细菌的定植造成良好环境，成为口腔细菌集聚点。

2. 牙周生态区　牙齿周围的牙周膜、牙槽骨、牙龈以及牙骨质统称牙周组织。牙龈是覆盖在牙槽骨和牙根部的口腔软组织。正常情况下，牙龈附着于牙表面封闭良好，微生物不易侵入。牙龈与牙颈部间的空隙叫龈沟，正常龈沟不超过2mm。龈沟液多来自血清，含丰富的营养成分。龈沟也构成口腔菌群的天然生态区。

牙周膜是一种结缔组织纤维，位于牙槽骨和牙根之间，起到调节、缓冲咀嚼压力的作用。一旦出现牙周疾患，龈沟出现病理性加深，深度大于3mm，即成为牙周袋。牙周袋形成使牙周生境发生较大的变化，牙周的氧化还原电势由一般+100mV可降低至−300mV，成为专性厌氧菌数量最多的生态区。

3. 口腔粘膜生态区　口腔粘膜包括唇、颊、腭、舌和牙龈。口腔粘膜表面上皮具有持续脱落再生的特性。粘膜上皮的这种快速新陈代谢使在粘膜表面定植的微生物将不断的经历吸附-再吸附的定植过程。口腔粘膜组织另一特性是紧邻唾液，易清洁，且Eh较高。

4. 唾液生态区　唾液是由颌下腺、舌下腺、腮腺以及无数个小唾液腺共同分泌出来的。正常人每天分泌唾液1000～1500ml，唾液腺的分泌受多种因素的影响。唾液进入口腔，脱落粘膜上皮细胞、白细胞、细菌和食物残渣混入其中，使唾液成为口腔微生物群定植的又一重要生态区。唾液主要的生物学作用是润滑、保护、缓冲、清洁、营养及抗微生物等。

5. 其他　口腔由于牙列发育畸形、排列不整齐或形态异常以及各种原因造成的牙列缺失都可以形成特殊的生态区，有利于微生物的定植、发育。义齿修复和各类矫治器的使用也将形成新的滞留区和生态区。此外，各种义齿修复材料的性质不同，使在这些新的生态区定植的细菌种类和数量都可能发生改变。

（二）口腔生态区的特点

口腔生态区因其特殊的解剖位置及组织学特点而存在与机体其他生态区明显不同的特点：

1. 口腔是机体内环境与外环境直接联系的门户，受外环境影响最多也最直接，可称之为机体生态系的窗口和过滤器。

2. 口腔中不断分泌和流动的唾液维持了口腔生态区的湿度和pH。口腔生态区温度的恒定(36～37℃）则来源于全身体温的调节。

3. 口腔除了组织表面上皮细胞的代谢、死亡脱落更新外，还存在食物咀嚼、吞咽、刷牙、含漱和唾液、龈沟的流动洗刷作用，这些使口腔微生物脱落的脱离力是影响口腔生态区微生物定植数量的重要因素之一。

4. 在生态区中容易贮留食物和细菌的区域被称为滞留区。滞留区多是口腔生态区的一个重要特点，包括龈沟、牙邻面间隙、𬌗面的窝沟、义齿卡环和基托与牙面或牙龈、颊粘膜的接触区等。在滞留区，唾液的冲洗作用较弱，口腔卫生措施也不易到达或不够完善，致使食物容易滞留，其微生物脱离力明显小于其他非滞留区。此外在滞留区，氧化还原电势（Eh）较低而有益于厌氧菌的生长繁殖。由于滞留区给微生物的定植及生长繁殖提供了很好的保护作用，故滞留区又称为保护区。

5. 口腔生态区内存在的明显的Eh差异和变化是口腔生态区的又一特点，是口腔微生物种类复杂、数量多的重要原因之一。唾液的Eh较高，可达+309mV左右，龈沟的Eh低一些，在+100mV左右，而深牙周袋（袋深在6～7mm）的Eh可低

至 - 300mV。不同牙面的 Eh 也存在差异，通常牙邻面的 Eh 低于舌侧、唇侧和颊侧面。

口腔生态区中影响 Eh 不断变化的因素可见于：①牙的萌出、牙的丧失及修复体的戴用。无牙口腔 Eh 较高、牙的萌出，特别是磨牙的萌出使口腔生态区的 Eh 变低，并呈现各生境及生态位点 Eh 的差异。牙的丧失及修复体的使用也是影响口腔生态区 Eh 的因素之一。②牙菌斑是口腔生态区中一个重要的生态系统，也是反映口腔微生物生态学特点的重要生态系。牙菌斑形成初期 Eh 高（+200mV左右），随着牙菌斑的不断发育、成熟，菌斑增厚，其 Eh 可降低至 - 140mV。

6. 口腔生态区内的另一特点是生态区内存在丰富的营养源。这些营养源包括宿主摄入的食物碎屑、口腔内的唾液、龈沟液、脱落上皮及各种微生物代谢产物。以唾液为例，唾液中不仅含有丰富的有机物如粘蛋白、氨基酸、多种碳水化合物和维生素等，还有种类复杂的无机物如 Cl^-、P^{3-}、Na^+、K^+、Ca^{2+} 和痕量元素。栖牙螺旋体生长要求的 α-E球蛋白则来自龈沟液。某些微生物的代谢产物则可能是其他一些微生物的重要的生长因子。奈瑟菌产生的支链淀粉（amylopectin）是口腔链球菌和乳杆菌的营养物质；直形弯曲菌（campylobacter recta，原名直形沃廉菌）产生的血红素类物质是牙龈卟啉单胞菌的重要生长因子。

二、口腔微生物群的组成特点

口腔微生物群是口腔生态系的主要组成部分，其特点为种类多、数量大，且以细菌为主要类型，目前已分离的菌属有 40 余个种属。此外，口腔中还有真菌、支原体、螺旋体、原虫和病毒。

（一）口腔微生物群的来源

人出生时，口腔一般是无菌的，或是少菌的，通常是在生产过程感染了母体阴道的细菌，如乳杆菌、棒状杆菌。

出生后的第一天，口腔内便有细菌定居，可由喂奶而种入。最先出现的是唾液链球菌，大约在出生后 1～2 天，即可从 98%以上新生儿口腔中分离到唾链。在一周岁以内的婴儿，口腔内可发现厌氧菌。

随着牙萌出，口腔内逐渐出现一些停留细菌的隐蔽地区，比如龈沟、牙齿咬合面的点隙沟裂，牙齿邻近触点下，错位牙的邻接处。这些部位不易被口腔卫生措施达到，唾液冲洗不进去，而食物残渣易被挤压进入，同时这些部位相对缺氧，成为厌氧菌，兼性厌氧菌繁殖滋生的地方。

随着年龄增加，口腔内细菌组成发生变化，血链球菌和变链球菌一般都在牙齿萌出后才从口腔中分离到，这两种细菌易定居在牙面上。学龄前儿童龈沟内的微生物与成年人基本相似，产黑色素的杆菌和螺旋体并非所有儿童均有，5 岁儿童只有 18%～40%有此菌，而 13～16 岁时，所有儿童都有此菌。梭杆菌、纤毛菌、放线菌、奴卡菌多半在牙萌出前就存在，牙萌出后又无明显增加，可能与牙萌出无关。

最新研究认为，人的口腔微生物最先出现的是唾液链球菌，随后出现血链球菌、变链球菌、螺旋体及其他需氧或厌氧菌，大约 10 岁左右，这一产生和定植过程就完成了，其后就进入成人菌群阶段。

口腔微生物群是经过长期的动态变化，逐渐达到较稳定的状态。这时，新介入的细菌很难定居下来，哪怕是同一菌种的不同型，除非是经过长时间的反复多次的介入。另外，随着牙齿脱落，义齿使用，进食习惯的改变以及口腔卫生及全身健康情况等均会使口腔微生物群发生变化。变形链球菌在口腔内定居是随食物成分的改变而变动，吃蔗糖多时，口腔内变链菌的数目就增加。

口腔微生物在口内存在着两种状态，一是游离状态，细菌位于经常流动的唾液中，二是定居在口腔内的某些器官的表面上，特别是在牙面上形成牙菌斑。

（二）口腔不同生态区的微生物组成特点

口腔生态环境较为复杂，口腔不同部位都有各自的特点，在结构、理化性质上不同，微生物的组成也各具特点。一定的微生物需要一定的、特殊的生活小区或位点。

1. 唾液　口腔链球菌是唾液的优势菌群，以唾液链球菌和轻型链球菌最多见，棒状菌、奴卡菌和放线菌也是唾液的正常菌群。此外，唾液含一定数量的韦荣菌、奈瑟菌、乳杆菌、梭杆菌、类杆菌、酵母菌和原虫。

唾液菌群中链球菌所占比例最大，占唾液细菌总量的 41%，革兰阳性杆菌及丝状菌（放线菌和

乳杆菌）占16.6%，韦荣菌占15.9%，厌氧革兰阳性球菌占13%，其余各菌如革兰阴性厌氧杆菌占少数。兼性厌氧链球菌在舌上占55.5%，颊部仅占10.7%。

唾液中含数量不等的梭杆菌，正常人可达2.72×10^5/ml。生态失调时，其数量可超出正常范围，引起宿主疾病，如急性溃疡性龈炎。

2. 牙齿　同一个牙齿不同部位，解剖结构及物理条件不同，微生物的组成也不相同。光滑牙面是口腔自洁区，容易受到唾液清洁，食物摩擦，刷牙和含漱等口腔卫生措施的影响。在光滑牙面以需氧和兼性厌氧的球菌为优势菌，如血链球菌、奈瑟菌、放线菌、罗氏菌。

牙邻面和点隙沟裂由于清洁措施不易接近，有利于细菌生长，加之部位隐蔽，厌氧菌数目较多。点隙沟裂处的主要细菌包括：血链球菌、变链球菌、粘性放线菌和韦荣菌。邻面主要细菌是粘性放线菌、内氏放线菌、血链球菌。

3. 舌　舌背含丰富的乳头，对微生物的滞留是有利的，而舌腹部是光滑的粘膜表面，与唾液接触密切，受唾液菌群影响，其常居菌波动较大。舌背优势菌是唾液链球菌和丝状菌、韦荣菌、类杆菌。

4. 牙龈　牙龈不同部位，游离龈、附着龈和龈沟是不同的生态环境。龈沟是游离的边缘龈与牙根表面所形成的V形缝隙，是非自洁的滞留区。正常龈沟优势菌是G^+球菌、杆菌，约占可培养菌总数的70%，包括内氏放线菌、粘性放线菌、马丝杆菌、血链球菌和轻型链球菌、韦荣菌、具核梭杆菌、二氧化碳噬纤维菌。

牙周袋是病理破坏所致的加深的龈沟，是一个氧压很低的环境，又不易受唾液冲洗作用的影响，有利于专性厌氧菌的生长，螺旋体和厌氧可动菌数量增多。

三、口腔生态环境的特点

对各种微生物来说，口腔并不是提供一个单独的、唯一的栖息地，而是有许多生态系的小生境包含在口腔中，每个小生境包括特殊的细菌组成。口腔的各种部位，如牙齿、龈沟、牙周袋、唇、舌均具有倾向于选择某些细菌定植的因素。生态环境的决定因素包括：

（一）解剖结构

口腔的不同部位其氧化还原电势（Eh）不同，舌前部表面的氧张力16.4%；后部表面12.4%；上颌颊皱折为0.3%，健康龈沟的Eh+75mV，牙周袋内－50mV，故牙周袋和皱折为厌氧菌生长提供条件。

（二）温度

口腔温度始终恒定在37℃左右，有利于绝大多数细菌的生长繁殖。

（三）pH

相对恒定的pH，范围5.0～8.0，通过唾液，龈沟液中的缓冲体系保持pH的恒定。当口腔中可酵解糖含量增加或产酸菌占优势时，口腔pH可以发生改变。

（四）氧化还原电势（Eh）

口腔不同部位的Eh不同。菌斑年龄与Eh变化有关，正发育的菌斑Eh在4天中可以由开始的＋200mV降至－112mV，在7天中可降至－142mV，使菌斑中厌氧菌的比例增多。

（五）口腔正常菌群

寄住在口腔各部位或表面的微生物群可称为口腔正常菌群（normal flora），是细菌与宿主在共同的历史进化过程中经过自然选择形成的生态系。

正常菌群对机体具有双重作用。在一定的环境中，当机体与正常菌群之间保持着相互平衡状态时，正常菌群显示对机体的有益作用。正常菌群是人体非特异性免疫因素之一，外来的致病菌侵入人体必须突破三个防卫屏障：

1. 物理屏障　健康的皮肤和粘膜可保护机体免受外源细菌侵袭。

2. 化学屏障　人体的各种分泌物如唾液、泪液、乳汁的杀菌作用。

3. 生物屏障　正常菌群对外来细菌的拮抗作用，这种拮抗作用是以各菌属、群、组间的竞争为表现形式。

当这种复杂的平衡状态受到大剂量放射线照射、过量激素，长期服用抗生素等作用影响而导致菌群失调时，便为正常菌群提供了显示其有害作用的机会，成为机会致病菌引起疾病。

与机体其他生态环境不同，口腔生态环境具有以下特点：

1. 脱离力　影响口腔微生物定植，上皮细胞

脱落、食物咀嚼吞咽、肌肉运动及口腔卫生措施等都是口腔脱离力的主要因子。

2. 保护区 为微生物定植提供保护性环境，又称滞留区，包括龈沟、点隙沟裂、邻面等。

3. 氧化还原电势 微生物定植种类复杂和数量繁多的确定因素，牙列变化、牙菌斑及牙周袋形成可改变 Eh，一般情况下唾液 +309mV、龈沟 +100mV、牙周袋 -300mV。

4. 营养物 决定定植在口腔生态境内的微生物群的种类和数量，口腔生态境内主要营养物包括：食物、唾液、龈沟液、脱落上皮细胞和细胞自身产物。

第三节 影响口腔生态环境的因素

一、细菌间相互作用

口腔生态系中，细菌间相互作用影响着其生态组成。细菌的相互作用包括：

（一）细菌间共生作用

共生是指生物在有机联系的共生条件下，彼此都能获益。共生现象在口腔中广泛存在，调节口腔生态系的组成。口腔中兼性和需氧菌对氧的消耗促进了专性厌氧菌的生长。韦荣菌不利用碳水化合物作为碳源，却利用其他菌斑菌产生的有机酸，缓解酸性环境，利于非耐酸菌生长。

变形链球菌和血液链球菌生长对营养要求的区别在于变形链球菌需要对氨基苯甲酸作为促生长因子。当这两种细菌混合培养时，血链球菌能提供对氨基苯甲酸，促进变形链球菌的生长。棒状杆菌产生维生素 K 能促产黑拟杆菌生长。

（二）细菌间的拮抗作用

菌斑中一种细菌可以产生不利于另一种细菌生存的代谢物质，从而改变细菌的生长环境，如改变氢离子浓度、渗透压、氧和二氧化碳张力，或通过产生毒素等产物，干扰细菌的代谢活动，抑制细菌的生长繁殖。

产酸菌产生有机酸，降低菌斑生态系 pH，使非耐酸菌不能生存或死亡。耐酸性是菌斑生态系一个重要参数。当 pH4.6 以下，只有乳杆菌、酵母菌能生存；pH5.0，放线菌和一些链球菌（如轻型链球菌）可以生长；pH6.0～8.0，几乎所有的菌斑菌都能生长；pH 9.0，乳杆菌、奈瑟菌、血链球菌不能生长；pH9.5，放线菌、韦荣菌、梭杆菌、酵母菌和一些链球菌（如变形链球菌）可以生存，但数量较少。因此，pH 是确定口腔生态系复杂性的重要因子。

过氧化氢（H_2O_2）是一种非特异性抗菌物质，低浓度时可抑菌，高浓度能杀菌。菌斑中的 H_2O_2 是触酶阴性链球菌、乳杆菌在有氧条件下的代谢副产物。口腔中一定浓度的 H_2O_2，能抑制细菌生长，影响菌斑的细菌组成。血链球菌产生的 H_2O_2 能抑制乳杆菌和放线菌生长。这可能是菌斑形成早期，血链球菌在高氧条件下竞争性抑制其他细菌，首先粘附到获得性膜的原因之一。口腔中唾液链球菌、轻型链球菌也能产生 H_2O_2，且能竞争性抑制变形链球菌生长。

细菌素是由具有染色体外基因的细菌合成的一种杀菌性蛋白质。它通过抑制蛋白质合成，影响 DNA 代谢和能量代谢等作用杀伤细菌细胞，牙菌斑中既有产细菌素细菌，又有细菌素敏感菌。故认为细菌素在调节菌斑生态系中起一定作用。体外实验发现变形链球菌的各血清型都能合成细菌素，血清型 C 型变形链球菌产细菌素最多，这可能是 C 型变形链球菌在菌斑微生物学研究中最多见原因之一。变形链球菌合成的细菌素能拮抗血链球菌、粘性放线菌。

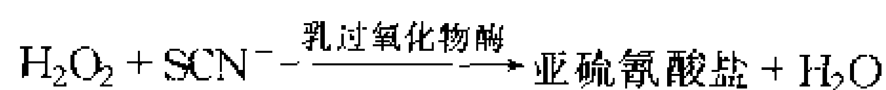
细菌素分子量低，对蛋白溶解酶敏感。菌斑中含有大量的蛋白溶解酶，影响细菌素活性。细菌素在调节口腔生态平衡中也起着一定的作用。

二、唾液的作用

唾液是口腔生态系重要组成部分，也是口腔微生物的培养基，口腔微生物群的营养来源之一。唾液通过矿物含量、离子浓度、氟化物含量、缓冲能力、氧化还原电位、气体、各种有机物含量和维生素的变化调节口腔菌系，影响口腔生态平衡。

（一）乳过氧化物酶系

由乳过氧化物酶，硫氰酸盐（SCN^-）和 H_2O_2 三部分组成，催化反应：



$$H_2O_2 + SCN^- \xrightarrow{\text{乳过氧化物酶}} \text{亚硫氰酸盐} + H_2O$$

亚硫氰酸盐（$OSCN^-$）是一种毒性产物，通过氧化巯基，失活细菌糖代谢酶，中止糖代谢，干

扰细菌的新陈代谢，对不产触酶的细菌起杀伤作用。使OSCN⁻失活的糖代谢酶有己糖激酶、醛缩酶、丙酮酸激酶和磷酸果糖激酶。

唾液乳过氧化物酶具有耐酸性，在酸性环境下，能有效利用H_2O_2和SCN^-产生$OSCN^-$。该酶也能借亲水键粘附到牙釉质表面，在粘附状态仍保留活性。

乳过氧化物酶参与调节生态系的另一个作用是能阻止H_2O_2对细胞的破坏，能与细菌触酶竞争H_2O_2，减弱其对细菌的杀伤作用。

（二）溶菌酶

是一种低分子量酶，水解细菌细胞壁的粘肽链，通过抑菌、杀菌和溶菌作用，阻止对溶菌酶敏感细菌在口腔生态系内建立，参与口腔生态系调节。牙菌斑中溶菌酶含量是唾液的15倍。实验证明溶菌酶能杀伤7个血清型的变形链球菌且能溶解致龋菌和非致龋菌，这种杀伤作用与酶的浓度和作用时间有关。

（三）其他唾液因子的作用

唾液中免疫球蛋白通过影响菌斑中各细菌之间的平衡来调节菌斑生态系。SIgA能凝聚细菌细胞，改变细菌对牙面的粘附和定居能力，影响细菌组成。唾液中免疫活性物质——fibronectin能粘附到细菌表面，阻止变形链球菌和其他链球菌粘附到获得性膜上。

唾液乳铁蛋白是一种热稳定蛋白质，对大多数细菌有抑制作用。铁是细菌生长所需的基本元素。乳铁蛋白具有很强的螯合铁能力，每分子乳铁蛋白能连结二分子铁。乳铁蛋白通过摄取细胞中的铁，抑制细菌的生长。

三、碳水化合物的作用

碳水化合物是口腔微生物群的主要能源，其变化能影响口腔的生态平衡，人对糖的摄取是间断的，而口腔能适应这种环境，这是口腔生态系的一个特点。

高蔗糖食物使口腔中变形链球菌、乳杆菌、放线菌明显增加，高麦芽糖食物减少菌斑中变形链球菌，但其致龋力与蔗糖相同。菌斑中血链球菌的血清型受到糖影响。进食葡萄糖时牙菌斑中以能水解七叶甙，发酵棉子糖的血链球菌的菌株为主；而进食蔗糖时血链球菌以不水解七叶甙和发酵棉子糖的菌株为上。

木糖醇减少变形链球菌，山梨醇和甘露醇混合使用则增加变形链球菌。

四、粘附是重要的生态决定因子

细菌粘附是口腔生态系表现的一个重要部分。细菌粘附量＝细菌粘附力×细菌量/离解力。口腔中不同细菌的相对粘附力不同。根据作用范围，粘附力可以分为：①长距离作用力，指吸附物与被吸附物之间距离大于2nm，包括静电力和范德华力；②短距离作用力，距离小于2nm，主要有水合力，疏水作用，氢键力和偶极力。

细菌粘附的介导作用主要包括以下几个方面：

（一）细菌产物在粘附中的作用

许多口腔细菌能合成细胞外水不溶性葡聚糖。这种多糖的主要生态作用为：①参与菌斑基质构成；②介导细菌对牙面或细菌之间的不可逆性粘附；③作为菌斑中物质扩散的屏障。

葡糖基转移酶是细菌细胞外酶，作用于蔗糖分子，催化细胞外葡聚糖合成。该酶能粘附到羟磷灰石、获得性膜或牙釉质表面，粘附状态的酶仍具有生物活性，有效地合成葡聚糖，辅助细菌对这些表面的定植。

脂磷壁酸是革兰阳性细菌的胞浆和胞壁的重要成分，有含大量电荷的磷酸基团，对羟磷灰石的亲和力大，可通过磷酸基团与牙釉质的钙结合粘附到牙面。变形链球菌产生大量的脂磷壁酸，蔗糖能增加其合成量。唾液链球菌和乳杆菌也具有脂磷壁酸，对牙面的粘附力并不大；粘性放线菌、轻型链球菌不合成脂磷壁酸，但有强的粘附力，这说明脂磷壁酸在细菌粘附中并非必要。

（二）细菌间的直接粘附作用

直接粘附作用使缺乏粘附力的细菌参与口腔生态系。韦荣菌不能直接粘附到牙齿表面，却能粘附到已形成的粘性放线菌菌斑上；产黑拟杆菌能粘附到放线菌、链球菌细胞上。这说明革兰阳性菌对革兰阴性菌在牙面定居起了重要作用。这种细菌间的粘附现象称为集聚（aggregation）。

谷穗结构是菌斑中细菌直接粘附的典型例子。由中间丝状菌——肠膜明串珠菌和周围链球菌构成。氧有利于谷穗结构的形成，其原因是肠膜明串珠菌属专性需氧菌。

细菌粘附与其表面自由能有关，粘附量随菌细胞表面自由能而增加。表 8-1-1 列出几种链球菌的表面自由能，其中变形链球菌的自由能最大。

表 8-1-1 链球菌细胞壁表面的自由能（kcal/mol）

细菌	表面自由能
变形链球菌	117±9
血链球菌	99±6
米勒链球菌	32±7

（三）唾液成分在细菌粘附中的作用

体外实验证实许多细菌能较好粘附到浸有唾液的固体表面。唾液糖蛋白能快速、选择性粘附在牙面上，是菌斑形成的第一步。糖蛋白辅助细菌在牙面定居。

唾液中含钙量 1～2mmol。钙通过①辅助唾液糖蛋白粘附到羟磷灰石上；②减少细菌表面的负电荷，减弱对细菌的排斥力；③活化细菌细胞表面的葡聚糖受体等作用促进细菌粘附，菌斑形成。

唾液中溶菌酶也能辅助细菌对牙面的粘附。唾液中含有游离状态的葡糖基转移酶，能粘附到牙面，且合成粘附性葡聚糖，促进细菌粘附。

唾液中另一些成分能阻止细菌粘附。如高分子量蛋白质有解吸附作用；sIgA 能与细菌表面结合，凝集细菌，减少粘附。体外实验发现唾液成分对粘性放线菌、血链球菌、轻型链球菌之间的粘附有抑制作用。

（周学东　胡　涛）

第二章 口腔微生物生态学

生态学是研究生物体与有机和无机环境相互关系的科学。口腔微生物生态学则是以生态学理论为基础，研究口腔微生物与口腔这一特定环境相互关系的科学，包括口腔微生物所处生态环境的特性；微生物在口腔定植、生长繁殖、演替的生理生化和遗传特性；微生物相互之间存在的依存、竞争及拮抗的生态关系，以及影响口腔微生物的各种有机和无机环境因素，即有生命和无生命的生态因子。

第一节 口腔微生物的生态学特点

口腔生态区内存在的空间特性及其各种复杂的生态因子，包括口腔微生物种群的复杂性，使口腔微生物的生态学特点显示其复杂性和独特性。虽然近年来不少研究者在探索口腔微生物的生态学特点，包括其粘附和凝聚机制、生长率、相互关系以及各种影响因素，各种有生命和无生命的生态因子等，但至今仍未能完全弄清。

一、粘附和定植

粘附（adhesion）是微生物在特定区域的组织表面（生境和生态位点）定植的首要条件，是微生物与宿主发生关系和致病的基础。微生物在宿主组织附着后，生长繁殖的过程称为定植（colonization），定植要求微生物与特异性组织表面的受体结合，并克服由宿主组织产生的化学防御和排斥性作用。

粘附过程可能包括非特异性附着和与特异性受体的结合。而我们这里所讨论的粘附过程是一种特异性识别过程，即由菌毛等细菌表面物质为特异性配体（ligand）与宿主细胞膜上的特异性受体相互作用，导致细菌与宿主细胞的粘附，据研究结果发现革兰阴性菌对宿主细胞膜上的特异性受体是糖类，而革兰阳性细菌（如A族链球菌）则为类蛋白的膜蛋白和糖蛋白。

关于口腔细菌的粘附机制包括静电学说（钙桥作用）、氢键作用、疏水作用和粘结素-受体学说等。而目前最受关注的是粘结素-受体学说，细菌表面的蛋白样成分或附属结构（如菌毛）作为粘结素与组织表面特异性受体结合完成粘附作用。

（一）粘结素和受体

国际著名的龋病学家Gibbons指出：口腔细菌在牙面的选择性定植是口腔细菌表面的粘结素与牙面受体分子以立体化学方式特异性结合的结果。粘结素是细菌表面的蛋白样成分，多存在于菌细胞表面的菌毛（fimbriae或pili）内。实验证明经胰酶或其他蛋白酶处理的乳杆菌和双歧杆菌细胞，其粘附性明显减弱或消失。已有的研究证明菌毛是典型的，也是最重要的菌细胞表面粘附结构，它能使细菌粘附于很多细胞的表面，因此菌毛对细菌在宿主中定植、生存极为重要。菌毛来源于胞浆膜，由自凝蛋白单体（self-aggregating protein monomers）构成，遍布于菌细胞表面，常呈密集分布（100～200根/细胞）。通过测定细菌对上皮细胞的粘附或其促进血凝作用的能力表明菌毛是植物凝集素，可粘附于糖蛋白特殊的糖残基和其他细胞的表面化合物上。Renis等发现粘性放线菌的Ⅰ型菌毛可介导该菌粘附于包被有唾液的羟基磷灰石（SHA）上，其Ⅱ型菌毛则与细菌间的相互凝聚有关。介导细菌细胞相互粘连的过程称为接合（conjugation），这是一种基因交换机制，由性菌毛（sex pilus）介导，该菌毛由质粒编码，位于细胞表面，在细胞上的数量较少（＜10根/细胞），通常较一般的粘附菌毛长。其他研究证实与变链球菌粘附有关的细胞表面成分包括分子量为185kD的表面蛋白P1和分子量为115kD、120kD和135kD的糖蛋白以及脂磷壁酸（lipids teichoic acid，LTA）。表面蛋白P1和P1样蛋白是目前研究较多，也是被认同的变链球菌细胞表面的粘结素，它参与变链球菌与牙面的非蔗糖依赖性粘附，对酸性富脯蛋白（acid proline-rich proteins，APRPs）有很强的亲和力，在SHA上可见良好的粘附。抗P1抗体可抑制变链球菌对SHA的粘附。当然对变链球菌粘结素的研究仍待深入，近期发现变链球菌地方株WD9463A表面存在多种与

粘附有关的蛋白成分，包括表面蛋白 P1、分子量为 11kD 和 12kD 的蛋白质，以及两种 GTF 酶成分。

其他的研究报告指出，亲缘链球菌细胞表面的粘结素是表面蛋白 SSP 5；血链球菌细胞表面称为 SR 和 SPaA 的 P1 和 P1 样蛋白是其主要的粘结素；牙龈卟啉单胞菌细胞表面的粘结素则包括菌毛、囊泡和脂多糖。

受体是宿主组织和细胞表面与粘结素相对应的成分，有关受体的性质仍未完全弄清楚。虽然有研究者提出糖蛋白和糖脂中的糖是主要的受体，但粘结素是与糖基还是与蛋白进行特异性结合仍待探讨。唾液中的富脯蛋白（proline-rich proteins，PRPs）和富酪蛋白（statherin）被认为是口腔细菌的受体，其中 APRPs 被证实具有与胶原相似的 α-链结构，粘性放线菌可识别 APRPs 分子上的隐蔽受体。有研究发现Ⅰ型胶原（collagen Ⅰ）是粘性放线菌Ⅰ型菌毛的受体，人的Ⅰ型和Ⅳ型胶原（collagen Ⅰ和Ⅳ）可促进粘性放线菌和牙龈卟啉单胞菌在口腔的粘附。近期的一项研究发现变链球菌 C 型地方株 WD9463A 的 SAP 受体包括 IgA 降解片段、小分子酸性蛋白和淀粉酶，这一结果不仅提示变链球菌 C 型菌株对 SAP 的粘附可能是多种粘结素和多种 SPA 受体共同作用的结果，而且表明利用变异和克隆亚单位及基因探针来研究粘结素和受体的性质、结构、组成和特性将是非常重要的。表 8-2-1 列示出口腔常见细菌的粘结素和受体成分。

表 8-2-1 口腔常见细菌的粘结素和受体

细菌	粘结素	受体
血链球菌	P_1 和 P_1 样蛋白、SR、SPaA	粘蛋白
轻链球菌	P_1 和 P_1 样蛋白	粘蛋白、淀粉酶
变链球菌	P_1、糖蛋白、LTA、GTFase	粘蛋白、淀粉酶、ARRPs
亲缘链球菌	SP（SSP 5）	葡聚糖
粘性放线菌	Ⅰ型菌毛	PRPs、富酪蛋白、Ⅰ型胶原
	Ⅱ型菌毛	半乳糖残基（细菌的相互粘连）
牙龈卟啉单胞菌	菌毛、囊泡、LPS	PRPs、胶原

（二）唾液蛋白与口腔细菌的粘附定植

唾液是口腔生态区中重要的生态因子，唾液蛋白在口腔细菌粘附和定植中的作用已引起广泛的关注。唾液的糖蛋白是形成获得性膜的重要基质，为口腔细菌在牙面的粘附提供结合位点。唾液的粘蛋白、淀粉酶和富脯蛋白、富组蛋白、SIgA、纤维连接蛋白可促进不同口腔细菌的粘附或作为受体与粘结素特异结合。酸性 PRPs 和富酪蛋白已被证实是粘性放线菌Ⅰ型菌毛（粘结素）的受体，酸性 PRPs 是一隐蔽受体，具有与胶原 α-链结构相似的初级结构，对 HA 有高度的亲和力。

二、营养和生长率

微生物的营养和生长率是微生物生态学中一个重要的内容。微生物除了要求适当的环境条件：温度、pH、Eh 等外，营养要求是生长的基本条件，对大多数口腔微生物来说其营养要求较高，甚至包括一些特殊的生长因子。生境中的营养和生长率两者关系密切而又相互影响。

（一）营养

口腔微生物要求的营养源来自宿主摄入的食物、口腔中脱落的上皮细胞碎屑、唾液、龈沟液以及微生物的代谢产物。这些营养源包括各种可溶性的养分，如糖、氨基酸、有机酸，以及一些大分子的合成物如糖原等。以唾液为例：唾液中含有约 0.5%的可溶性固体物，其中一半为无机物如 Cl^-、HCO_3^-、P^{3-}、Na^+、K^+、Ca^{2+} 和痕量元素。唾液中优势的有机物成分包括蛋白质，如唾液酶、粘蛋白和一些血清蛋白及少量的碳水化合物、尿素、胺、氨基酸和维生素等。

口腔微生物不仅要求多种氨基酸、碳水化合物和无机离子，而且要求一些必需的生长因子，这些特殊的营养成分主要来自细菌的代谢产物，其有关内容可详见本节中口腔细菌相互关系。

（二）生长率

微生物在适宜的生长条件下，菌细胞的大小随着时间的延长而增大，称为生长（grow）。严格地说微生物的生长不仅是单个细胞的增大和复制细胞结构及分裂繁殖的方式，还应该包括菌细胞数量和总质量上的增加。直接的显微镜观察可见，大多数微生物细胞的数量增加和体积变化呈直线关系，微生物学家通常用对数生长来表示微生物的生长速率

(grow rate)，即每毫升培养液中微生物的增长速度用任一时间（t）时微生物的数量（n）或质量（m）表示。

微生物的生长速率是微生物生态学中一个重要的参数，它不仅可以提示未来时间微生物的生长速率，又可以作为微生物生长状态和对所处生态环境反应的指数。影响微生物生长速率的因素很多，也很复杂，主要包括营养物（体外则是培养基的质量）、养分的利用率、温度、pH、Eh和培养时间等。表8-2-2是采用传统分批培养（batch culture）法细菌在不同生长阶段的生长繁殖情况。

表8-2-2　细菌在不同生长期的生长状况

生长期	细菌生长状况
延滞期或适应期	适应环境、合成新的酶
对数期或指数期	营养物过量存在、生长速度快、细菌大量增殖达峰顶
迟对数期	生长速度随营养物的减少而减少
稳定期(stationary)	营养的大量消耗及毒性代谢产物的积聚，细菌的存活依靠其内源性储备维持
死亡期	由于自溶酶及毒性代谢产物的作用，菌细胞溶解死亡

口腔中存在的种类复杂的细菌在生长速率上表现出较大的差异。奈瑟菌的对数生长期在16～18小时，口腔链球菌群则为24～36小时；产黑色素普氏菌、中间普氏菌、口腔普氏菌、具核梭杆菌、二氧化碳噬纤维菌、牙龈卟啉单胞菌、放线菌、乳杆菌等对数生长期则为48～96小时不等。一些细菌的对数生长期则在第10天左右，如福氏拟杆菌、胆怯优杆菌和螺旋体。螺旋体的生长对数期可在第10～15天。

三、细菌间的相互关系

微生物相互之间存在的复杂的生态学关系是微生物生态学的主要内容及重要特性之一。微生物之间存在的这种生态学关系不仅影响其自身的定植、生长繁殖，而且将影响微生物所处生态环境的生态平衡和生态失调，所以有关内容一直是微生物学家和微生物生态学家探讨的课题。

微生物相互之间的关系可以是正相关关系（positive interaction）或负相关关系（negative interaction），也可以是两种相关关系皆存。正相关关系亦称共生关系（symbiosis），包括中生（nentratism）、栖生（commeusalism）即单利共生、互生（synergism）和助生（mutuslism）即互惠共生。负相关关系亦称拮抗共生关系（antagonistic symbiosis interaction），是微生物之间存在的竞争关系（competition interaction），是微生物之间为获得生态空间、营养物及生长因子而产生的争夺关系，包括竞争、偏生（amensalism）、寄生、吞噬和拮抗。口腔微生物种类复杂，目前口腔细菌间相互关系的研究主要包括：

（一）相互凝集作用

口腔细菌的相互凝集作用在口腔细菌的附着定植和牙菌斑发育及细菌组成上有着重要意义。研究者们指出变链球菌与奈瑟菌，血链球菌与粘性放线菌之间存在特异性共凝集反应对。Kolenbrander等则报告了口颊普氏菌、栖牙普氏菌、中间普氏菌、卢氏普氏菌、口普氏菌和良口普氏菌与衣氏放线菌、粘性放线菌、内氏放线菌、溶牙放线菌、龋齿罗氏菌和血链球菌之间存在的凝集作用。其中栖牙普氏菌、卢普氏菌、口普氏菌与衣氏放线菌之间有很强的凝集作用，这些革兰阴性的无芽胞的厌氧杆菌作为凝集桥（coggregation bridging），介导无凝集作用的革兰阳性无芽胞厌氧杆菌和血链球菌的凝集，从而有益于口腔细菌的定植，例如卢普氏菌VPI12530可作为凝集桥介导衣氏放线菌ATCC 10048与血链球菌34的凝聚，而血链球菌对牙面有特殊的亲和力，从而促进了这些细菌在口腔的定植。又如，中间普氏菌和黄褐二氧化碳噬纤维菌也可作为凝集桥介导衣氏放线菌和龋齿罗氏菌的凝集。这也是我们在电镜下观察到的牙菌斑的谷穗状结构的初型。口腔细菌之间的集聚的生物学基础，包括结合位点的特异性、营养物的竞争等。

（二）相互营养关系

口腔细菌相互间存在密切的营养关系，这种相互的营养关系可以是一些细菌产生的代谢产物为另一些细菌的营养物或必需的生长因子，也可以是细菌相互提供营养物或生长因子，前者被称为栖生，即一方受益，另一方不受任何影响，后者被称为互

生，即两方受益。两种以上共同生长的微生物互相受益的专性关系称为助生，助生是有选择性的。在这里所谈仅指细菌间的营养关系，事实上栖生、互生和助生还包括非营养关系，如在口腔中大量的兼性厌氧菌与专性厌氧菌之间存在着典型的栖生关系，兼性厌氧菌在生长过程中消耗生境中的氧，使Eh下降，为专性厌氧菌的生长提供了理想的生态环境。变链球菌产生大量的乳酸使牙菌斑pH降低而有益于乳杆菌生长也是一典型的栖生关系的例子。

口腔细菌间的营养关系，不仅影响口腔细菌的组成，而且对龋病、牙周病和牙髓病等口腔感染疾病的发生和发展有着重要意义。如变链球菌在牙面定植的前提是血链球菌在牙面定植并提供变链球菌所需的生长因子——对氨基苯甲酸，而变链球菌已被公认为重要的致龋菌。牙周细菌的相互营养关系是口腔微生物生态学家们关注并致力于研究的重要内容。表8-2-3列示部分口腔细菌的相互营养关系。

表8-2-3 口腔细菌相互的营养关系

提供菌	接受菌	营养物或生长因子
奈瑟菌	口腔链球菌、乳杆菌	支链淀粉和呋喃果聚糖
放线菌	牙龈卟啉单胞菌、普氏菌	萘醌类（Vit K）、琥珀酸
直形弯曲菌	牙龈卟啉单胞菌	血红素类
牙龈卟啉单胞菌	栖牙密螺旋体	异丁酸
栖牙密螺旋体	牙龈卟啉单胞菌	琥珀酸
梭杆菌	生痰弯曲菌、直形弯曲菌	H_2和甲酸盐
普氏菌	生痰弯曲菌、直形弯曲菌	H_2和甲酸盐
血链球菌	变链球菌	对氨基苯甲酸
变链球菌	小韦荣菌	乳酸盐

（三）相互的竞争和拮抗关系

微生物的相互竞争和拮抗是微生物之间存在的一种负相关关系，是影响特定生态区域内正常微生物数量和组成，维持生态环境平衡的重要因素。

竞争是微生物在同一生态空间中，为争夺生态位点、营养物、能源及生长因子产生的一种生态学关系。竞争关系可以是竞争排斥，也可以是竞争共处，在原籍菌和外籍菌之间多存在竞争排斥关系，而原籍菌之间则多存在竞争共处关系。生态位点的争夺可能与细菌的粘结素和特异性受体有关，一个典型的例子是只有在牙萌出的口腔中方可检出血链球菌和变链球菌，这与血链球菌特异性争夺牙面生态位点的竞争优势有关。对营养物、生长因子的争夺存在于不同口腔细菌之间，如牙龈卟啉单胞菌、中间普氏菌、产黑色素普氏菌等多种革兰阴性的无芽胞厌氧杆菌对放线菌产生的萘醌类生长因子的需求及争夺，而口腔链球菌与乳杆菌都需要奈瑟菌合成的支链淀粉和呋喃果聚糖。

口腔细菌之间的竞争关系仍是一个尚待深入探讨的课题，其中细菌素及细菌素样物质是目前讨论较多的内容。细菌素（bacteriocin）及细菌素样物质（bacteriocin-like）是由细菌产生的一类杀菌力较强的蛋白质或蛋白质与糖或脂的复合物的统称，不同细菌素的分子量存在差异。有研究者提出细菌素的产生受细菌的质粒控制，质粒可通过性菌毛接合传递产生细菌素。细菌素的作用有一定的特异性，其作用机制是敏感菌株的菌细胞外膜具有特异性细菌素受体，细菌素进入菌细胞内可抑制或阻断菌细胞的蛋白合成而导致细菌死亡。也可能是影响细菌的DNA代谢作用，抑制或拮抗细菌的生长或存活。口腔细菌产生的主要细菌素样物质如下：

1. 血链素（sanguicin） 血链球菌是牙面的早期定植细菌，也是口腔的优势菌。血链素是血链球菌产生的一种细菌素（也有研究者认为是细菌素样物质），目前已从血链球菌的细胞内及培养上清液中分离出，其分子量在11000和28000，也有研究者报告分子量为28000～56000的血链素。血链素对牙龈卟啉单胞菌、伴放线放线杆菌、中间普氏菌、具核梭杆菌、二氧化碳噬纤维菌的明显抗菌作用已被证实。

2. 变链素（mutacin） Hamada等报告了变链球菌血清型c型和e型产生的细菌素——变链素及其性质。变链素不仅具有抑制其他一些细菌的作用，而且可影响牙菌斑的形成及发育，一项体外模拟菌斑形成的实验发现，变链素的存在使牙菌斑的生成速度加快。其分子量为40000，可在培养细胞及上清液中检出。此外有

研究者提出含蔗糖的培养基对变链素的产生可能有抑制作用，而大部分变链素对蛋白酶敏感，对此尚有待进一步探讨。

3．黑色素菌素　口腔中的卟啉单胞菌和产黑色素的普氏菌产生一种细菌素样物质——黑色素菌素，这种蛋白质物不仅可抑制口腔中不产生黑色素的革兰阴性无芽胞厌氧杆菌如口腔普氏菌、二氧化碳噬纤维菌、梭杆菌等，还可抑制口腔链球菌群细菌如唾液链球菌的生长。

第二节　不同口腔生态区的微生物生态学

正常微生物群是微生物与宿主在共同进化过程中形成的微生物群体，包括与宿主有很强共生关系的定居菌群，称为自然微生物群（natural microflora）或土著微生物群（indigenous microflora）或原籍微生物群（autochthonous microflora）或常住微生物（resident microflora）和与宿主关系较弱的栖居微生物，称为外籍微生物（allochthonous microflora）或过路微生物（transient microflora）。正常微生物在特定的生态区内定植，并保持一定的种群水平，对宿主产生有益或（和）有害作用。正常微生物群对宿主的有益作用包括：①形成保护性生物屏障，起到机械性保护作用和抵御外籍菌入侵的作用；②合成维生素，产生多种蛋白消化酶而有助于宿主的消化和吸收作用；③通过占领生态位点、争夺营养和产生抗菌物质维持同一生境或生态位点中微生物间生态平衡，以保持相对稳定的种群水平（种类和数量）和抑制或清除外籍菌达到抗感染的目的；④刺激宿主免疫机制、增加巨噬细胞的吞噬力和抗体水平。正常微生物群的有害作用则包括产生内毒素或某些溶组织的酶类、细菌素等。

口腔生态区内适宜的温度、湿度和营养源，以及复杂的生态空间特点给微生物的定植和生长繁殖提供了优良的条件，因此口腔微生物不仅数量多而且种类复杂。口腔常居微生物包括细菌、真菌、螺旋体、支原体、原虫和病毒。对口腔正常微生物群的研究表明，细菌是口腔的优势微生物群，是口腔正常微生物群的主要成分，其种类已达300多种，表8-2-4列示了口腔优势的正常菌群。

表8-2-4　口腔优势菌群

染色性及形态	菌属	代表菌种
革兰阳性球菌	链球菌属	唾液链球菌、血链球菌、轻链球菌、变链球菌
	消化链球菌属	微小消化链球菌、厌氧消化链球菌
	口腔球菌属	粘性口腔球菌
革兰阴性球菌	奈瑟菌属	干燥奈瑟菌、浅黄奈瑟菌
	韦荣菌属	小韦荣菌
革兰阳性杆菌	放线菌属	内氏放线菌、粘性放线菌
	丙酸杆菌属	丙酸杆菌
	双歧杆菌属	齿双歧杆菌
	优杆菌属	砂优杆菌
	乳杆菌属	干酪乳杆菌、唾液乳杆菌
革兰阴性杆菌	拟杆菌属	福氏拟杆菌
	普氏菌属	中间普氏菌、口普氏菌、产黑色素普氏菌
	卟啉单胞菌属	牙龈卟啉单胞菌
	梭杆菌属	具核梭杆菌
	纤毛菌属	颊纤毛菌
	弯曲菌属	直形弯曲菌、纤细弯曲菌
	二氧化碳噬纤维菌属	黄褐二氧化碳噬纤维菌、牙龈二氧化碳噬纤维菌
	嗜血菌属	嗜沫嗜血菌
密螺旋体	栖牙密螺旋体	

一、唾液菌群

唾液是口腔细菌生长繁殖的优良培养基，在口腔生态区中唾液微生物的数量和种类均居首位。唾液中可检出细菌、真菌、支原体、原虫和病毒，其中细菌是唾液微生物的主要成分，正常成人唾液的可培养细菌数量在$10^{10}\sim10^{12}$CFU/ml唾液左右。唾液细菌的种类复杂，包括各种需氧的和兼性厌氧的、专性厌氧的球菌、杆菌和螺旋体。唾液细菌的数量和种类与宿主的年龄、口腔卫生状况及健康状况等因素有关。在婴儿期和幼儿期唾液细菌的数量和种类均较低，唾液细菌数在$10^{6}\sim10^{8}$CFU/ml唾液左右，细菌种类以兼性厌氧的口腔链球菌（以唾液链球菌和轻型链球菌多见）和奈瑟菌为主。青春期和成人期唾液细菌的数量及种类均达到高峰，唾液细菌数可在$10^{12}\sim10^{13}$CFU/ml唾液左右，细菌种类以兼性厌氧的口腔链球菌群和各种厌氧球菌、厌氧杆菌为主，螺旋体亦可检出。卫生状况较差的口腔内，唾液细菌的数量和种类通常较口腔卫生状

况好的个体高。在一项青少年口腔正常菌群调查中，发现口腔卫生状况差的个体（男生居多）唾液细菌的数量高达 10^{14} ~ 10^{16}CFU/ml 唾液，明显高于同期调查的年龄和性别相同的口腔卫生状况良好的个体（唾液细菌数在 10^{8} ~ 10^{10}CFU/ml 唾液）。口腔健康状况对唾液细菌数量和种类的影响也是明显的。在多个牙患有龈炎和活动性牙周炎的个体口腔，唾液中不仅细菌数量高，而且可检出多种龈炎和牙周炎病原菌。在龋敏感者口腔的唾液中，可发现高检出率的变链球菌。近年来笔者等将唾液菌群的定量检查和组成比分析作为一项口腔生态学检出指标，用于观察致龋菌和牙周病原菌的活动性，以及口腔含漱药物对口腔菌群的影响。有无口腔正常唾液菌群数量及种类变化，有无白色念珠菌的异常增加等，可提示新药使用的安全性。

二、牙菌斑菌群

牙齿是口腔的主要硬组织成分，牙菌斑是牙正常菌群的主要栖息地。牙菌斑的优势可培养细菌包括口腔链球菌群（轻链球菌、血链球菌多见）、消化链球菌、放线菌、丙酸杆菌、小韦荣菌、梭杆菌和普氏菌。在不同牙位或同一牙位的不同生境，牙菌斑细菌的数量和种类存在差异。后牙通常较前牙的牙菌斑细菌数量和种类多，而邻面菌斑，特别是磨牙的邻面菌斑中可检出数量较多的革兰阴性无芽胞厌氧杆菌，如普氏菌、二氧化碳嗜纤维菌、梭杆菌和产黑色素的普氏菌和卟啉单胞菌。沟裂及唇侧光滑面菌斑的细菌数量较少，种类也较简单，通常以兼性厌氧的口腔链球菌和杆菌（放线菌、棒杆菌）为主。

牙菌斑从形成到成熟，细菌的数量和种类逐渐增多，在成熟菌斑中，由于 Eh 的下降，专性厌氧菌数量和种类的增加是很明显的。

此外，牙齿卫生状况和健康状况对牙菌斑菌群的影响也显而易见。龋齿中可检出大量的致龋菌如变链球菌和粘性放线菌；根龋、牙髓及根尖周感染的牙菌斑中则可检出多种厌氧菌和兼性厌氧菌。

三、牙 周 菌 群

牙周是牙齿周围的支持组织，牙周生态区可包括牙龈表面和龈沟，而牙龈表面又可包括边缘龈、附着龈和龈乳头等多个生境。已有的研究将牙周菌群分为龈上菌斑菌群和龈下菌斑菌群两大类。龈上菌斑菌群是龈缘上部的菌斑，细菌数量较多，在 10^{6} ~ 10^{8}CFU/每克菌斑左右，主要细菌是血链球菌，轻型链球菌、米勒链球菌、消化链球菌、小韦荣菌、放线菌、丙酸杆菌、普氏菌、二氧化碳嗜纤维菌和梭杆菌；龈下菌斑位于龈缘根方的龈沟或牙周袋内。龈沟是健康牙周的一个重要生境，也是口腔生态区的主要滞留区之一。正常龈沟的 Eh 在 +100mV左右，龈沟液含有微生物可用的营养源，加之其作为滞留区不易受到唾液的冲刷及食物的磨擦和口腔卫生措施的影响，所以龈沟菌群数量多、种类复杂。除了米勒链球菌、消化链球菌、放线菌、优杆菌、普氏菌、梭杆菌、颊纤毛菌和二氧化碳嗜纤维菌外，牙龈卟啉单胞菌和螺旋体也是龈沟常见的定植菌。

四、粘 膜 菌 群

口腔粘膜菌群可分为唇粘膜菌群、舌菌群、颊粘膜和腭粘膜菌群。唇粘膜的红唇与外界相同，其细菌组成与皮肤菌群相似，主要是一些需氧菌和兼性厌氧菌，如表皮葡萄球菌、棒杆菌、微球菌；内唇与牙面接触，并受唾液菌群的影响较大，细菌组成主要是口腔链球菌群（唾液链球菌、轻型链球菌）、奈瑟菌、放线菌、龋齿罗氏菌。舌粘膜的舌面和舌腹部菌群存在差异，舌面虽然含有丰富的乳头而易滞留细菌，但也容易受到食物磨擦和唾液菌群的影响。舌粘膜菌群除了优势的口腔链球菌和奈瑟菌外，舌苔的刮取物也常常检出口腔普氏菌等厌氧细菌。颊粘膜与腭粘膜的菌群主要以口腔链球菌群、龋齿罗氏菌、颊纤毛菌和口腔普氏菌多见。

第三节 牙周生态系

牙周组织包括牙龈、牙周膜、牙槽骨和牙骨质，这些组织处于龈沟液和唾液的包围中，生态环境极其复杂。迄今为止，已分离出的牙周微生物多达400余种，这些微生物群生长、发育、繁殖，并与其所处环境形成统一体，构成了牙周微生态系统。牙周组织为牙周微生物的外环境及宿主，牙周微生物间、牙周微生物与宿主之间呈动态的生态平衡，该动态平衡是牙周健康的物质基础，生态失调就会导致牙周病。

一、组 成

（一）牙周组织生态系的组成

正常情况下，牙龈紧密地包绕牙齿硬组织，除牙龈外，牙周膜、牙槽骨及牙骨质均不和唾液及细菌等直接接触，它们之间的组织液相通。牙周生态系包括生境、生活小区（biotopes）和生态位三个层次，其中，生境是指解剖结构和理化特性大致相同的区域，包括牙龈、龈沟和唾液。牙龈又可划分为边缘龈、附着龈和龈乳头三个不同的微环境（生活小区），龈沟可划分为软组织侧和硬组织两个不同的微环境。牙周生态位则指生境所包含的软硬组织结构，如牙龈的唇、颊侧、结合上皮、颈部牙釉质、牙骨质等。

（二）牙周菌斑生态系组成

牙菌斑是一种附着于牙面的以细菌为主体的生态系。一般以龈缘为界，将龈上、龈下不同生态区域的菌斑称为龈上菌斑和龈下菌斑。

龈上菌斑是位于龈缘以上的未钙化的细菌沉积物，主要由增殖的微生物和基质组成。微生物以G^+需氧菌和兼性厌氧菌为主，如G^+丝状菌和口腔链球菌。龈上菌斑与龋病的发生、龈上牙石的形成有关。龈下菌斑是位于龈缘以下，龈沟和牙周袋内的未钙化的细菌沉积物。

龈下菌斑借助于菌斑和牙体、上皮的附着关系，分为两个独立的生态区，即附着菌斑和非附着菌斑。附着菌斑直接附着于牙根面或牙石上，是龈上菌斑向根方的延伸，菌斑中微生物以G^+杆菌、球菌和丝状菌为主；非附着菌斑不直接附着于牙面，位于附着菌斑与结合上皮之间，与龈沟上皮或袋上皮接触，以G^-厌氧菌为主，包括许多可动菌和螺旋体，与牙周炎的关系密切。

（三）牙周袋的生态系组成

牙周病时，由于牙周袋的形成或牙龈退缩，牙根面的暴露以及牙骨质、牙槽骨暴露在龈沟液和唾液中，牙周正常龈沟这一生境变成了牙周袋生境，其生态系的组成发生了变化。牙周袋这一生境被分为了牙侧区和牙周侧区两个生活小区，牙侧区又分为釉质、病变牙骨质、上皮附着区和结缔组织附着区四个生态位，牙周侧区分为边缘上皮、牙龈结缔组织、骨缺损区等三个生态位。其中各区的解剖位置、组织结构、病理情况均不同，决定了各区菌群组成，修复能力也不同。

二、牙周生态系的影响因素

口腔中的微生物、宿主以及复杂的体内外因素均可影响牙周的微生物生态系，这些因素既维持生态平衡，又可引起生态失调。

（一）唾液及龈沟液的作用

唾液是口腔中的混合性液体，由口腔中各种分泌腺体的分泌液、龈沟液以及混悬其中的食物碎片、微生物和脱落的口腔上皮细胞所组成。正常新鲜混合唾液的 pH 值波动于 5.6～7.6 之间，平均约为 6.8。pH 值的高低可直接影响口腔微生物构成。氧化还原电势（Eh）也将影响微生物的生长，Eh 下降，有利于厌氧菌生长。唾液除了具有润滑和清洁口腔的作用外，还具有缓冲作用，此外，唾液含有很多抗菌因子，如酶、抗体和各种蛋白质等，可发挥抗感染或免疫作用，从而调节口腔微生态平衡。另一方面，唾液又是细菌良好的培养基，各类细菌均可在其中生长繁殖。唾液在菌斑的形成、成熟及牙面的形成中起重要作用。

龈沟内的液体称为龈沟液（gingival crevicular fluid，GCF）。正常情况下，GCF 量极少，主要是一种被动渗出，其成分与血清相似。当机械刺激、化学刺激存在时，或牙龈有炎症时，细菌及炎性产物使上皮细胞间隙增大，龈沟液量也会增多。GCF 有防御保护功能，如机械清洗，增强上皮在牙面的粘附力，抵抗细菌侵袭等作用；另一方面，GCF 中含有丰富的营养成分，利于细菌的生长繁殖。由于 GCF 的变化先于临床症状，因此可以作为早期龈炎的标志之一。

（二）牙周微环境的特性

牙周生态系的平衡依赖于牙周微环境中营养源是否充足、氧化还原电势的高低、局部 pH 的高低、无机离子浓度（Fe^{2+}、Ca^{2+}等）、细菌组成等因素。

（三）微生物的相互关系

1. 协同　细菌要在牙面上定植，首先必须粘附在其表面，这是先决条件。通常细菌是粘附在获得性膜表面，细菌的粘附具有一定的选择性，不同个体、不同牙位以及同一牙位的不同牙面，细菌粘附的种类不尽相同。血链球菌是最早定植于牙面的细菌，其他细菌通过共聚作用最终形成成熟的菌

斑。例如，早期定植菌链球菌、放线菌间相互共聚；晚期定植菌密螺旋体、沃廉菌等的相互共聚；血链球菌与二氧化碳噬纤维菌、牙龈卟啉单胞菌、具核梭杆菌等相互聚集，以及具核梭杆菌与牙龈卟啉单胞菌相互共聚；同时，细菌间的聚集、菌斑的成熟也存在一种动态平衡，共聚作用可以通过多种方式受到抑制，糖是重要的共聚抑制因子。

其次，牙周细菌间的协同作用还体现在相互提供利于生存的环境。如需氧菌的存在消耗游离氧，造成厌氧环境，促进厌氧菌发育，而厌氧菌分解复杂物质，供需氧菌的营养需要。血链球菌提供甲酸盐，作为直形弯曲菌的电子供体，龈沟中所存在的少量氧作为其电子受体，直形弯曲菌由此清除氧，形成利于专性厌氧菌生存的环境。

2. 竞争　微生物种群间竞争营养物质、氧气和空间位置。例如细菌之间存在相互影响细胞毒性作用的现象。放线共生放线杆菌与紫外线杀死的金黄色葡萄球菌混合培养上清液，对 Hela 细胞的毒性要比前者单纯培养大；牙龈卟啉单胞菌与放线共生放线杆菌同时存在时，后者的致病性比其单独出现或与具核梭杆菌一起存在时要小，说明牙龈卟啉单胞菌具有中和放线共生放线杆菌毒素的能力。

3. 拮抗　牙周微生物间也存在重要的相互拮抗作用。血链球菌产生的血链素和过氧化氢，与牙龈卟啉单胞菌、褐塞类杆菌、直形弯曲菌、具核梭杆菌等牙周细菌存在拮抗关系，抑制它们的生长。此外，缓症链球菌产生的非蛋白类物质、放线共生放线杆菌产生的细菌素也一定程度上抑制其他牙周细菌，栖牙密螺旋体能抑制一些产黑色素厌氧菌，牙龈卟啉单胞菌和中间普氏菌也存在相互拮抗关系。

4. 宿主因素　牙周组织的健康是建立在宿主、细菌及其毒性产物以及所处微环境三者平衡基础之上的，因而宿主敏感性也在牙周生态平衡中起重要作用。个人的口腔卫生习惯、有无吸烟、喝酒等嗜好以及口腔治疗情况等因素都能影响宿主易感性、牙周环境和牙周细菌生态变化。

三、牙周病与生态失调

牙周炎实质上是内外环境多种因素影响所致的生态失调的变化，表现为细菌组成比的改变，绝对数的增加，宿主抵抗力的下降，敏感性增高，微环境的改变有利于致病微生物毒力克隆株的复制，从而使毒素及代谢产物堆积并产生免疫病理破坏，损害牙周组织。

（一）健康部位牙周微生物群

健康部位龈沟区域的菌斑少而薄（≤60μm），以 G^+ 球菌占优势。细菌培养显示主要为链球菌、粘性放线菌、内氏放线菌等，偶有少量的 G^- 菌，如奈瑟菌、韦荣菌以及拟杆菌、梭杆菌、二氧化碳噬纤维菌等，可动菌和螺旋体很少。

（二）龈炎部位的微生物群

早期龈炎部位主要存在 G^+ 丝状菌和杆菌，如放线菌属，随着龈炎的进一步发展，G^- 菌如螺旋体、拟杆菌、梭杆菌、弧菌和其他可动菌增加。

（三）牙周炎部位的微生物群

牙周炎部位菌斑中 G^- 可动杆菌和螺旋体数量增加，各型牙周炎细菌组成比例不同。成人牙周炎部位具有数量不等的牙龈卟啉单胞菌，产黑色素普氏菌、梭杆菌、二氧化碳噬纤维菌等增加；快速进展性牙周炎与牙龈卟啉单胞菌、产黑色素普氏菌、直形弯曲菌、嗜血菌、螺旋体等数量增加有关；局限性青少年牙周炎患者二氧化碳噬纤维菌、放线共生放线杆菌和优杆菌增加；广泛性青少年牙周炎部位则具有较多牙龈卟啉单胞菌和溶蚀艾肯菌；青春前期牙周炎龈下菌群中中间普氏菌、生痰二氧化碳噬纤维菌占主导地位。

（周学东　丁　一）

第三章　牙菌斑生态学

牙菌斑是一种寄居在牙面的以细菌为主并赖以生存、代谢、致病的生态环境。牙菌斑微生态系是由微生物群与其环境所构成的具有一定功能的生态系统。牙齿、获得性膜、牙菌斑细菌及其基质、唾液因子和外源性食物是该系统主要的生态因子。生态菌斑假说（1991，Marsh）指出：龋病、牙周病的产生是因为环境因素改变，牙菌斑生态平衡失调所致。因此，从生态的角度认识牙菌斑微生态系，认识其各种生态因子的相互作用，平衡及失调，有助于动态认识牙菌斑的致病性。本章将从牙菌斑形成的生态特点，牙菌斑代谢活动对生态环境的影响，牙菌斑生态平衡的调节等方面讨论牙菌斑微生态系。

第一节　牙菌斑生态系

牙菌斑形成是发生在牙面上十分复杂的生态学过程，大致上可以分成三个阶段：获得性膜的形成，细菌的粘附和聚集，菌斑的成熟。在这个过程中通过细菌、唾液、食物等生态因子的相互作用，最终在牙面上形成一个有形态、有结构、有代谢活动的独立的微生态系。下面以龈上菌斑为例讨论牙菌斑形成的生态特点。

一、获得性膜形成的生态特点

获得性膜是唾液糖蛋白选择性粘附在牙齿表面的一薄层无细胞、无结构的有机膜，厚度约1～10μm。当牙面彻底清洁并排除可能存在的有机物质后，接触到唾液，几秒钟内，唾液蛋白就可能粘附上去。

（一）获得性膜的形成

获得性膜的形成过程可能是：羟磷灰石表面电荷排列是磷酸基团接近表面，而钙离子或多或少被体积大的磷酸基团覆盖，所以羟磷灰石表面的净电荷是负的。任何带电表面一旦浸入液体中，就立即吸引相对电荷，形成水合层（hydration layer on stem layer）。浸入唾液中带电荷的釉质表面立即就有水合层形成，含钙离子90%，磷酸基团10%。当牙釉质与唾液接触时，牙釉质表面的电荷立即被一层相反电荷离子中和。用放射物质标记进行细菌粘附现象观察发现，酸性蛋白质与水合层的钙离子相互作用，而碱性蛋白质的正离子与带负电荷的磷酸基团连结。这样就形成了牙面水合层与唾液蛋白的静电作用。

有关获得性膜形成的确切机制尚不清楚，是一个较为复杂的生态过程。目前认为，可能与下列因素有关：

1. 酸作用　细菌产生的有机酸可以促进唾液中糖蛋白吸附于牙面。

2. 牙釉质表面的物理性质　牙釉质的钙离子与电荷相反的唾液蛋白大分子之间的静电吸引过程，使糖蛋白吸附于牙面。

3. 牙釉质表面的化学性质　牙釉质是一种碱性物质，唾液蛋白是酸性物质，这样就容易形成钙与蛋白的络合物。

（二）获得性膜的成分

获得性膜来源于唾液，但其成分不完全同于唾液。

1. 获得性膜的成分　获得性膜成分的分析表明，其主要成分包括：

（1）碳水化合物：获得性膜中碳水化合物重量的50%是葡萄糖。唾液糖蛋白中仅含少量的葡萄糖，因此认为获得性膜中葡萄糖一部分来自于细菌细胞内、外多糖的代谢。此外，获得性膜中还有麦芽糖、半乳糖、己糖胺、己糖、岩藻糖和涎酸。

（2）蛋白质：获得性膜中蛋白质含量和种类较多，所含的主要蛋白质是磷酸糖蛋白，其次是淀粉酶、溶菌酶、GTF、IgG及白蛋白等。

（3）氨基酸：获得性膜含有大量的酸性氨基酸，如谷氨酸、脯氨酸、丝氨酸、甘氨酸和酪氨酸，碱性氨基酸含量较少。

（4）脂类物质：获得性膜含有25%的脂类物质，组成同唾液相似，即有磷脂、糖脂和中性脂、

但各种脂的比例不同，唾液以中性脂为主，而获得性膜中糖脂占多数。

2. 影响获得性膜成分的因素

(1) 牙的表面化学成分：牙的表面化学成分不同，获得性膜的成分也不同。牙釉质、牙骨质和不同充填材料表面形成的获得性膜成分是有差异的，这种差异与其表面化学成分有关：牙骨质表面含有较多的磷酸基团，所以较牙釉质有更强的负电荷，因而吸附的酸性富脯蛋白也较牙釉质多。

(2) 获得性膜形成的时间：早期获得性膜（2小时）的成分与晚期获得性膜的成分是不完全相同的，有人报道，磷蛋白在获得性膜成熟时就开始减少。

(3) 个体差异：抗龋者和龋易感者2小时获得性膜的脂质分析表明：两组总脂质和糖脂含量相似，但抗龋组中性脂和磷脂含量明显低于龋敏感组，而中性脂中，抗龋组的胆固醇，胆固醇酯含量高于龋易感组，但游离脂肪酸较少。

（三）获得性膜在牙菌斑微生态系中的作用

获得性膜是牙菌斑微生态系的形成基础。获得性膜一经形成，就改变了牙齿表面的生态环境，并行使其生物学功能。

1. 确定首先定植在牙面上的细菌种类，影响细菌对牙面的粘附。

获得性膜的形成改变了牙齿表面原有的性能，从而影响到细菌在牙面的定植和粘附。获得性膜中的某些成分是一些细菌的特异受体，有利于这些细菌的粘附。有时，又可遮蔽一些细菌的受体，减少这些细菌的粘附。如获得性膜有利于血链球菌的粘附，而不利于变链球菌的粘附。

2. 细菌的营养来源　获得性膜中含丰富的蛋白质，碳水化合物，可以作为粘附在其表面细菌的代谢底物，牙菌斑深层细菌也可以利用来维持正常新陈代谢。

3. 在牙面形成离子保护库　获得性膜中所含的蛋白质、氨基酸可结合钙、磷、氟等矿物质，有利于牙面的矿化和再矿化。

4. 保护牙釉质表面　牙面上形成一层有机膜，可以减少牙釉质对酸的敏感性。有人认为早期釉质龋出现表层下损害，而表层相对完整的特殊病理改变，可能与获得性膜的保护作用有关。

二、细菌的粘附和聚集

获得性膜形成后，细菌很快就粘附上去，在其中生长、繁殖，形成小菌落，同时细菌相互聚集。这一过程构成了牙菌斑微生态系形成的必要条件。

（一）细菌的粘附

粘附，主要是指获得性膜形成后，细菌在其表面的附着，也包括少数细菌直接附着在裸露的牙釉质表面。

细菌对牙面的粘附，主要靠吸附力。根据作用范围可以分为两种：①长距离作用力，指吸附物与被吸附物之间距离大于2nm，包括静电力和范德华力；②短距离作用力，距离小于2nm，主要有水合力，疏水作用，氢键力和偶极力。

细菌对牙面的粘附是一个非常复杂的过程，其粘附机制，目前认为可能有以下几种：

1. 钙桥作用　即细菌通过 Ca^{2+} 的静电作用而粘附于获得性膜表面。获得性膜中糖蛋白所带的磺酸基团（$—SO_3$）和羧基（—COOH）带负电荷，细菌细胞壁中磷壁酸的终末磷酸基团（$—PO_3$）带负电荷，通过 Ca^{2+} 的桥梁作用连结，使细菌粘附到牙面上。

2. 氢键作用　细菌产生的细胞外多糖与获得性膜中糖蛋白的羟基之间由氢键的作用而连结。

3. 疏水作用　细菌表面的疏水蛋白与获得性膜中的疏水基团结合，表面疏水性越强的细菌粘附力越强。获得性膜的疏水性与脂质含量有关，脂质增加获得性膜的疏水性。

4. 受体-粘结素作用　粘结素是指细菌表面与粘附有关的成分，而受体则是宿主表面与粘结素起作用的成分。

许多细菌表面具有粘结素，它们以立体化学的特异方式结合到组织表面的补体分子或受体上。这是一种特异性结合，使细菌牢固地粘附在牙面上。

多数粘结素是植物凝结素，主要存在于细菌表面的附属器中如菌毛，也存在于粘结合蛋白和各种表面结合酶中如GTF。

不同的细菌具有不同的粘结素，不同的粘结素调节细菌对不同牙面的粘附。

（二）细菌的聚集

一种细菌附着于另一种细菌表面称之为聚集。细菌的聚集有以下三种形式：

1. 细菌间通过自身合成的细胞外聚合物而相互粘附，如菌斑中变链球菌之间的粘附就与变链球菌合成的细胞外葡聚糖有关。

2. 不同种细菌直接粘附在一起，这种粘附形成了牙菌斑中细菌的“谷穗”样集聚，球菌、杆菌直接粘附在丝状菌菌体表面。

3. 细菌与宿主的聚合物相互作用，使细菌容易集聚在菌斑中。如血链球菌和轻型链球菌与唾液中的糖蛋白、类粘蛋白、白蛋白等聚合物相互作用，促进了细菌在菌斑中集聚。

（三）粘附和聚集是重要的生态决定因子

细菌粘附和聚集是菌斑微生态系表现的一个重要部分。

1. 从粘附来看，不同细菌表面的粘结素所调节的细菌对不同牙面的粘附，是影响牙菌斑微生态系菌群组成复杂性、多样性的重要因素。在粘附过程中，除细菌表面特异的蛋白样成分外，还有许多因素影响细菌粘附：①细菌产物在粘附中的重要作用。许多菌斑菌能合成细胞外水不溶性葡聚糖。这种多糖的生态作用是：参与菌斑基质构成，介导细菌对牙面或细菌之间的不可逆性粘附，作为菌斑中物质扩散的屏障。②葡糖基转移酶（GTF）。GTF是细菌细胞外酶，作用于蔗糖分子，催化细胞外葡聚糖合成。该酶能粘附到羟基磷灰石、获得性膜表面，粘附状态的酶仍具有生物活性，有效地合成葡聚糖，辅助细菌对这些表面的附着。

2. 从细菌的聚积来看，细菌间的直接粘附作用使缺乏粘附力的细菌参与菌斑生态系。韦永菌不能直接粘附到玻璃表面，却能粘附到玻璃上已形成的粘性放线菌菌斑上；产黑色素拟杆菌能粘附到放线菌、链球菌细胞上。这说明革兰阳性菌对革兰阴性菌在牙面的定居起了重要作用。谷穗结构是菌斑中细菌粘附的典型例子。

3. 唾液成分在细菌粘附中的作用　①获得性膜是唾液糖蛋白选择吸附于牙面而形成的，糖蛋白，特别是其中的酸性富脯蛋白对细菌在牙面的粘附起促进作用。这种蛋白作为菌斑中许多细菌在牙面的受体，从而促进这些细菌在牙面的定居。②唾液中含钙量约为1～2mmol，钙通过辅助唾液糖蛋白粘附到羟磷灰石上，减少细菌表面的负电荷，减弱对细菌的排斥力，活化细菌细胞表面的葡聚糖受体等作用促进细菌粘附，菌斑形成。

三、牙菌斑的成熟

牙菌斑成熟是一个动态变化过程，在这个过程中，细菌的组成和比例，菌斑的结构都在不断的变化，以适应生态环境的改变，最终发育成为成熟的牙菌斑微生态系。

1. 牙菌斑中细菌的动态变化　菌斑组成不处于任何一个固定状态。菌斑成熟的一个重要特征就是细菌组成的变异性大。早期菌斑中需氧菌数目较多，随着菌斑年龄增加，厌氧菌数目增加，早期菌斑菌的相对比例下降。

2. 牙菌斑结构的动态变化　刚形成的牙菌斑结构比较疏松，随着菌斑逐渐成熟，细菌逐渐排列紧密，其基质形成一致密的蛋白多糖网，只有有限的空隙可供小分子生物通过，大分子被排斥在外，这样牙菌斑的物质代谢就发生了变化。菌斑的厚度和密度增加，渗透性下降，牙菌斑生态条件随之改变，菌斑结构重组，形成成熟菌斑特征性结构——栅栏状结构：丝状菌彼此平行并与牙面呈垂直排列，形成栅栏，球菌和杆菌分散其间。栅栏状结构的形成有利于牙菌斑深层细菌获得营养和氧，同时增大了细菌的粘附面积。菌斑成熟一般需7天左右。

四、致龋菌斑的生态学特征

（一）致龋菌斑与非致龋菌斑

成熟牙菌斑按其致病性的不同可以分为致龋菌斑和非致龋菌斑。这两种菌斑的细菌种类差异不大，但各菌斑菌所占比例不同。与非致龋菌斑相比，致龋菌斑中变链球菌族较多，而非致龋菌斑中血链球菌、韦永菌较多（表8-3-1）。

表8-3-1　牙菌斑细菌组成特点

细菌数量排序	致龋性牙菌斑	非致龋性牙菌斑
高	变形链球菌	放线菌
	放线菌	血链球菌
	血链球菌	变形链球菌
低	乳杆菌	乳杆菌

（二）致龋菌斑的生态特点

致龋菌斑，多位于牙齿的咬殆面和邻面，与龋病发生的关系密切。其生态学特征是：

1. 对蔗糖利用快，且产乳酸为主。

2. 含更多的细胞内多糖合成菌，接触蔗糖15分钟内，20%以上转化为细胞内多糖。

3. 合成细胞外多糖是非致龋性菌斑的两倍，分解这种多糖可产生更多的有机酸。

4. 含变形链球菌数量多。

第二节 牙菌斑代谢活动对口腔生态环境的影响

牙菌斑内的物质代谢活动相当复杂，其中有很多过程尚不清楚。总的来说，包括两个方面，即菌斑内微生物的物质代谢活动和菌斑内的矿物质转换。牙菌斑的物质代谢活动是在牙菌斑微生态系中进行的，与代谢有关的底物，代谢条件，以及代谢产物，都将影响牙菌斑微生态系的生态环境，并最终决定牙菌斑的致病力。

一、菌斑内微生物的物质代谢

牙菌斑内的物质代谢活动主要是由细菌产生的。这些细菌利用代谢底物不断地进行着新陈代谢。代谢的结果，一方面利用含氮物质产生碱性物质使环境中的pH升高，另一方面转换碳水化合物产酸又降低环境中的pH。

（一）菌斑内的糖代谢

人们进食蔗糖或其他糖时，这些糖可进入菌斑，被细菌代谢。菌斑内的糖代谢包括分解代谢和合成代谢。

1. 糖的合成代谢　糖合成代谢的结果是形成细胞内外多糖，多糖的产生，特别是细胞外多糖，将直接影响菌斑生态系的结构，和其致病性密切相关。

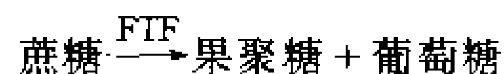
菌斑内糖的合成代谢主要有两个途径：

（1）细胞内途径：当外源性糖丰富时，在菌细胞内，环境中的糖被转化为胞内多糖贮存于细胞内，主要有糖原和支链淀粉。

（2）细胞外途径：在菌细胞外通过糖苷转移酶的作用，把一个糖分子从糖苷转移到另一个糖苷上，合成胞外多聚糖。菌斑中一些细菌产生的糖苷转移酶，如葡糖基转移酶（GTF）和果糖基转移酶（FTF），能将蔗糖裂解后产生的葡萄糖和果糖分别合成葡聚糖和果聚糖。有的合成杂聚糖。



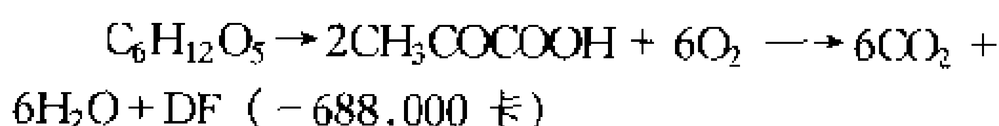
$$蔗糖 \xrightarrow{GTF} 葡聚糖 + 果糖$$



$$蔗糖 \xrightarrow{FTF} 果聚糖 + 葡萄糖$$

2. 糖的分解代谢　进入牙菌斑内的糖经水解成单糖，如葡萄糖和果糖，进入细胞内，在细菌体内进行着复杂的代谢，此代谢有许多中间过程，其中有一共同的中间产物是丙酮酸盐。丙酮酸盐形成后依据环境中有无氧的存在代谢可按不同的方式进行。

（1）有氧氧化途径：在菌斑表层，为有氧分解代谢，丙酮酸盐完全氧化成 CO_2 和水，并产生大量能量。



$$C_6H_{12}O_5 \rightarrow 2CH_3COCOOH + 6O_2 \longrightarrow 6CO_2 + 6H_2O + DF\ (-688.000\ 卡)$$

（2）无氧酵解途径：在菌斑深层，由于氧不易进入，同时牙菌斑外层的需氧菌将氧耗尽而使牙菌斑深层处于缺氧状态，所以在菌斑深层主要是无氧发酵，产生有机酸，这些酸包括乳酸、甲酸、乙酸、丙酸、丁酸及乙醇等。细菌种类不同，发酵的终末产物不一样。

（二）菌斑中的碱性物质代谢

碱性物质代谢活动也是牙菌斑代谢的一个重要方面。细菌利用环境中的代谢底物如尿素氨基酸等产生碱性物质，对菌斑pH调节起重要作用。

1. 尿素代谢　菌斑中的尿素酶能将唾液中的尿素水解成 CO_2 和氨。由于尿素酶和尿素的大量存在，所以尿素的水解是菌斑中提供碱性物质的主要途径。

2. 氨基酸代谢　菌斑中的氨基酸可被细菌利用，其分解代谢可以通过脱氨、转氨和脱羧作用等方式完成。①氨基酸的脱氨作用主要经过非氧化脱氨，生成丙酮酸和氨，这是菌斑中多数厌氧菌和兼性厌氧菌的脱氨方式。②脱羧作用产生胺和 CO_2，使菌斑pH上升。③转氨基作用：通过氨基和酮基的相互转换产生相应的氨基酸和α-酮酸。这一途径既是氨基酸分解的重要方式，也是氨基酸合成的途径。

3. 蛋白质代谢　微生物利用蛋白质一般首先通过蛋白水解酶使蛋白质水解成胨、肽，最后被肽酶水解成氨基酸。微生物不同，蛋白质不同，催化蛋白降解的酶不同，降解产物均不相同。

二、牙菌斑内的矿物质转换

菌斑内的矿物质转换包括菌斑与牙釉质之间的

矿物质转移和菌斑与唾液的矿物质转换，前者是菌斑内的矿物质转换的主要方式。

（一）菌斑-唾液间的矿物质交换

唾液是菌斑矿物质的主要来源。唾液中矿物质的浓度和扩散方式直接影响到菌斑内的矿物质浓度。唾液和菌斑中离子形式的钙、磷、氟等矿物质可以相互转换，扩散方向取决于浓度梯度。扩散过程是可逆的，最终在唾液-菌斑间达到一动态平衡。

（二）菌斑-牙釉质间的矿物质转换

在牙体内，钙、磷、氟以固体晶相的形式存在于羟磷灰石和氟磷灰石。在酸性环境下，羟磷灰石和氟磷灰石溶解，钙、磷、氟释放到菌斑基质中，为溶解相，使菌斑液中的钙、磷、氟增加。在碱性环境中，溶解度减小，它们又沉淀出来，这样菌斑液中的钙、磷、氟就减少。同时，随着 pH 的变化，磷酸盐的钙、磷比例也有变化。当牙菌斑的 pH 降低时，羟磷灰石会变成钙磷比值低的盐，反则反之。由此可见，由 pH 改变决定的菌斑内矿物质的转换与早期釉质龋的形成以及釉质表面的脱矿和再矿化密切相关。

三、代谢产物对口腔生态环境的影响

菌斑内的物质代谢活动将对牙菌斑微生态系的生态环境造成影响。这些影响主要表现在以下几个方面。

（一）物质代谢活动的影响

牙菌斑的物质代谢是由一系列生化反应组成的，菌斑内的优势微生物不同，其代谢底物也不尽相同，这些底物包括碳水化合物，蛋白质、氨基酸、脂类、尿素、糖蛋白和细胞外多糖等。另外，不同的生化反应，就有不同的酶系，不同的温度、氧还原电势、离子浓度等反应条件。可以认为，这些与物质代谢活动有关的诸因素的不同，直接构成了菌斑生态环境的差异。

（二）细胞内外多糖的作用

糖合成代谢的结果是产生细胞内外多糖，细胞内多糖指糖原和支链淀粉；细胞外多糖包括水溶性和水不溶性两种。水不溶性多糖，主要指 α-1，3 糖苷链的葡聚糖，又称变聚糖，分子结构分支程度高，呈高度绞链结构，这种结构是其生态学作用的基础。

多糖对生态环境的影响主要体现在以下几个方面：

1. 参与菌斑基质组成，促进细菌的粘附，集聚，加速菌斑的形成。研究认为菌细胞表面有葡聚糖的受体，能特异结合葡聚糖，引起细菌聚集。葡聚糖带负电荷，可粘附到牙面和获得性膜上，其一端与牙面结合，另一端与细菌表面的葡聚糖受体结合，结果使细菌粘附到牙面上。由此可见，葡聚糖在细菌与牙面，细菌与细菌之间架起了一座桥梁，明显地促进了细菌的集聚和细菌对牙面的粘附，加速了菌斑的形成。

2. 生物屏障作用，使菌斑内、外各种物质的出入受到限制。由于水不溶性葡聚糖高度的纹链结构，使一些大分子物质或带电荷的物质被阻止在菌斑外，而一些低分子糖类或不带电荷的简单分子容易渗入。同时，菌斑内的细菌代谢产物，如有机酸不容易扩散出去。

3. 菌斑代谢的储能形式　当外源性糖缺乏时，水溶性多糖、糖原和支链淀粉可降解成单糖，释放能量，维持菌斑代谢。

（三）有机酸的作用

菌斑内糖的分解代谢中，与龋病发生密切相关的是无氧酵解。无氧酵解产生大量的有机酸，引起环境酸度改变，使菌斑 pH 降低。Stephan（1944）首先描述了进食糖后菌斑内 pH 变化情况，又用微型锑电极测量了进食糖后原位菌斑内 pH 的变化，建立了吃糖后菌斑 pH 变化的动态曲线，即 Stephan 曲线（图 8-3-1）。从曲线可以看出，在静止状态，pH 是稳定的，吃糖后几分钟内菌斑 pH 迅速下降到最低水平，以后逐渐回升，1 小时左右恢复原状。

菌斑 pH 的变化提示：吃糖后菌斑的酸有一迅速产生，堆积和缓慢清除的过程，在菌斑深处，缺乏氧气，细菌能发酵糖，在短时间内产生大量有机酸，这些酸通过菌斑基质扩散相当缓慢，经相当长时间才扩散到外环境中，由于酸形成的速度快于向外扩散的速度，酸才堆积于菌斑中使菌斑 pH 下降，当代谢底物耗尽，酸清除速度大于酸形成速度时菌斑 pH 回升。菌斑内酸的清除可通过以下途径：①由菌斑扩散到唾液。②由菌斑代谢形成的碱性物质氨和唾液及菌斑中的缓冲系统缓冲。③强酸转化为弱酸，如韦永菌能将强的乳酸转化为弱的乙

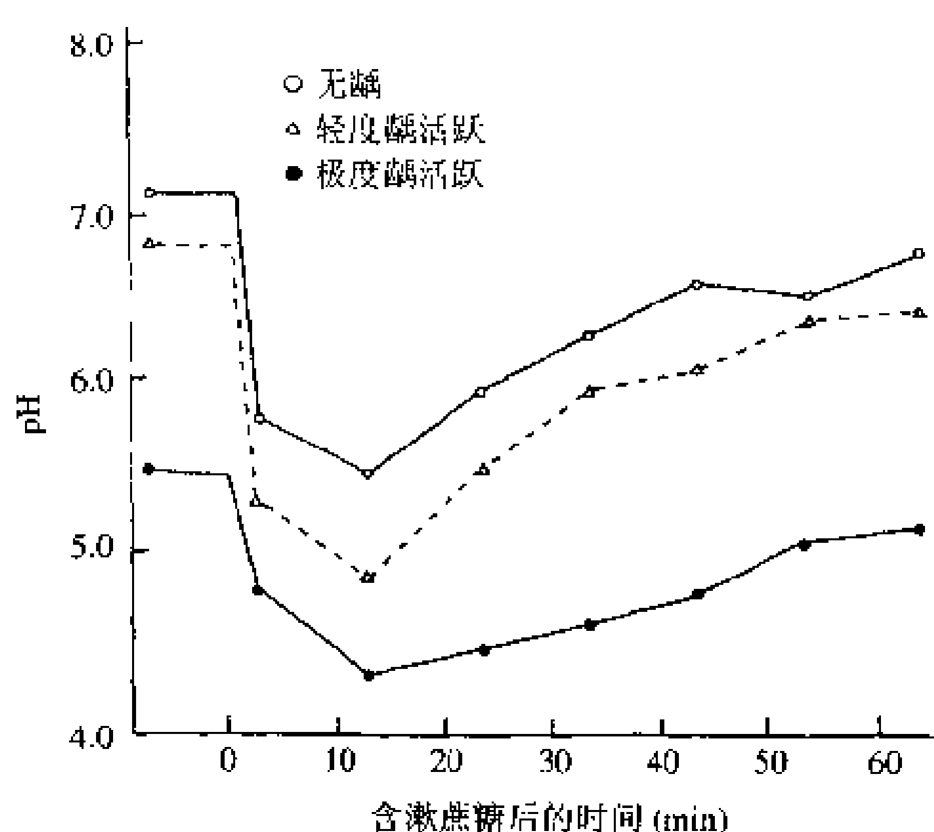


图 8-3-1 菌斑摄糖后 pH 的变化（Stephan，1944）

酸和丙酸。可见，pH 与菌斑的糖代谢，氮源化合物的代谢密切相关，其酸性和碱性代谢活动在菌斑 pH 调节中起决定性作用。

Stephan 曲线的建立使我们对菌斑内代谢活动对生态环境的影响有了一个全面的认识。该曲线不但能提示吃糖后菌斑 pH 变化情况和下降最低点，而且通过曲线还能了解不同个体的龋敏感性，以及了解不同代谢底物的 pH 随时间的变化情况。

（四）代谢底物的影响

菌斑内参与代谢的底物包括碳水化合物、蛋白质、脂类、氨基酸以及无机盐等成分。各种成分中，碳水化合物对菌斑微生态系代谢活动影响最大，对生态环境的影响也最大。当外源性糖丰富时，糖的合成及分解代谢加快，菌斑 pH 下降。糖的种类、物理性状，糖的浓度都与菌斑的代谢有着密切关系。研究结果表明：①混和致龋菌利用蔗糖、葡萄糖和果糖产酸类型相同，有乳酸、乙酸、甲酸、琥珀酸和微量丙酸。②蔗糖和葡萄糖产生的有机酸总量无差异，果糖的产酸量明显低于蔗糖。③利用果糖产生的琥珀酸高于蔗糖和葡萄糖。

蔗糖除使菌斑 pH 下降较多、较快外，还可作为细菌合成细胞外多糖的底物，而且细菌在含蔗糖的培养基中生长产生的 GTF 较多。

当外源性糖缺乏，而氨基酸，如精氨酸等碱性氨基酸供给多时，菌斑碱性物质代谢加快，环境的 pH 上升。

第三节 牙菌斑生态平衡的调节

牙菌斑微生态系的生态平衡是指生态环境与微生物种群之间的平衡。生态平衡受多种生态因子的影响，各种生态因子相互作用调节牙菌斑的生态平衡。改变牙菌斑的生态因子将影响牙菌斑的致病力。本章将通过阐述各生态因子对生态系的影响，讨论牙菌斑生态平衡的调节。

一、牙面微环境

（一）牙面微环境的定义

牙面微环境是牙菌斑生态系主要的生态因子，是牙菌斑致病的具体环境。这些环境主要包括解剖情况不尽相同的邻面触点下方、殆面窝沟和牙体光滑面等区域。因为各微环境的菌斑厚度、营养来源、氧化还原电势、离子强度及毒素成分的不同，决定了其微生物组成的差异。

（二）牙面微环境对微生物的选择性

具体来讲，各微环境细菌组成的差异是这样的：窝沟内菌斑一般以革兰阳性球菌占优势，其次是革兰阳性杆菌，革兰阴性菌很少；牙齿光滑面菌斑，放线菌较多，球菌较少；牙根面菌斑以放线菌为主。另外，菌斑表层与深层的细菌也不同。表层需氧菌多，如奈瑟菌、奴卡菌；深层则厌氧菌多，如韦永菌。

二、微生物相互作用

微生物之间的相互作用影响着牙菌斑的生态平衡。在牙菌斑中，一些微生物相互依存，一些微生物互为对抗，体现了生态系中微生物的共生和抗生关系。

（一）共生作用

共生是指生物在有机联系的共生条件下，彼此都能获益。共生现象在牙菌斑内广泛存在，调节菌斑生态平衡。菌斑中兼性厌氧菌和需氧菌对氧的消耗促进了专性厌氧菌生长；韦永菌不利用碳水化合物作为碳源，却利用其他菌斑菌产生的有机酸，缓解菌斑内酸性环境，利于非耐酸菌生长。

变形链球菌和血链球菌生长对营养要求的区别在于前者需要对氨基苯甲酸作为生长因子。当这两种细菌混合培养时，血链球菌能提供对氨基苯甲

酸，促进变形链球菌生长。棒状杆菌产生维生素K能促进产黑拟杆菌生长。

实验发现，变链球菌与白色念珠菌混合培养时，增加牙菌斑的总量；而乳杆菌、轻链球菌和奈瑟菌与变链球菌混合培养则减少菌斑总量。

（二）拮抗作用

拮抗指菌斑中一种微生物可以产生不利于另一种微生物生存的代谢物质，从而使微生物的生长环境发生改变的现象。如通过改变渗透压，氧和二氧化碳张力，或通过产生毒素等产物，干扰微生物的代谢活动，抑制微生物的生长繁殖。

过氧化氢（H_2O_2）是一种非特异性的抗菌物质，低浓度时可抑菌，高浓度能杀菌。菌斑中的H_2O_2是触酶阴性链球菌、乳杆菌在有氧条件下的代谢副产物。菌斑中一定浓度的H_2O_2能抑制细菌生长，影响菌斑的生态平衡。血链球菌产生的H_2O_2能抑制乳杆菌和放线菌生长，这可能是菌斑形成早期，血链球菌在高氧条件下竞争性抑制其它细菌，首先粘附到获得性膜的原因之一。菌斑中唾液链球菌，轻型链球菌也能产生H_2O_2，且能竞争性抑制变形链球菌生长。

细菌素是由具有染色体外基因的细菌合成的一种杀菌蛋白质。它通过抑制蛋白质合成，影响DNA代谢和能量代谢等作用杀伤细菌细胞，牙菌斑中既有产细菌素细菌，又有细菌素敏感菌。体外实验发现变形链球菌的各血清型都能合成细菌素，C型变形链球菌产细菌素最多。变形链球菌合成的细菌素能拮抗血链球菌，粘性放线菌。其生态学意义在于菌斑中变链球菌增加，常伴有血链球菌的减少。

三、氢离子浓度

菌斑pH是衡量牙菌斑生态平衡的一个重要参数。这是因为一方面pH要影响细菌酶的活性和细胞分裂，从而影响细菌的生长繁殖，同时pH的变化还要影响牙体硬组织的溶解性和钙、磷、氟等离子的转化。口腔可提供的相对恒定的pH范围是5～8，在牙菌斑微生态系中，pH变化较大。菌斑内产酸菌产生有机酸，降低pH，利于耐酸菌的生长。pH4.5以下，只有乳杆菌、酵母菌能生存；pH5.0，放线菌和一些链球菌可以生长；pH6.0～8.0，几乎所有的菌斑菌都能生长；pH9.0，乳杆菌、奈瑟菌不能生长；pH9.5，放线菌、韦永菌、梭杆菌、酵母菌和一些链球菌可以生存，但数量较少。不同细菌对酸的耐受度反映了细菌对生态环境的适应。

可以使牙体硬组织发生溶解的pH叫临界pH，其值为5.2～5.5。pH低于临界值，釉质溶解，钙、磷释放到菌斑液。临界pH是决定菌斑-牙釉质界面上牙体硬组织脱矿和再矿化，以及矿物盐转化的重要指标。一般来讲，在老化菌斑中，细菌生长缓慢，产生的氨量大于合成氨基酸所需的量，氨的聚集可影响菌斑pH。在薄、疏松的菌斑中，细菌的代谢产物可弥散出去，因而菌斑的pH改变较小，在摄取较多蔗糖后，合成的细胞外多糖可使菌斑变得致密，菌细胞的代谢产物有机酸和氨聚集在菌斑基质中，特别是唾液不易冲刷到的隐蔽部位，使菌斑pH保持在一低或高的稳定状态，这样可引起菌斑菌群的相应改变，进而引起牙齿的病理变化。

四、碳水化合物

碳水化合物是牙菌斑的主要代谢底物。细菌利用碳水化合物产生酸，酸的堆积部位就是菌斑中耐酸菌的生态优势区，碳水化合物的变化也可能破坏牙菌斑的生态平衡，影响其生态组成。

蔗糖使菌斑中变形链球菌、乳杆菌、放线菌明显增加；麦芽糖能减少菌斑中变形链球菌，但其致龋力与蔗糖相同，糖还影响菌斑中血链球菌的血清型。葡萄糖组，菌斑中以能水解七叶苷，发酵棉子糖的血链球菌的菌株为主，蔗糖组的血链球菌以不水解七叶甙和发酵棉子糖的菌株为主。

木糖醇减少菌斑中变形链球菌，山梨醇和甘露醇混合时，则增加变形链球菌。当葡萄糖作为碳源时，木糖醇和山梨醇能抑制变链球菌的生长。如果以果糖作为碳源，就没有这种抑制效果。

五、唾液的作用

唾液是口腔生态系重要的生态因子，是牙菌斑及口腔软组织的环境，在维持口腔生态平衡方面起主要作用。

（一）唾液的理化性能

唾液是一种天然冲洗液，正常的唾液分泌量平均每日约1L，平均流速为30ml/小时。唾液能冲

刷、稀释和清除停留在口腔、牙面上的细菌，使细菌成团，抑制细菌粘附，利于细菌清除。

另一方面，唾液又是口腔微生物的培养基，菌斑菌的营养来源之一。唾液含丰富的糖类、蛋白质、氨基酸、维生素等成分，有适宜的温度、湿度、pH、缓冲系、氧化还原电位，这些都有利于口腔细菌的生长。

（二）唾液蛋白质

唾液蛋白质是唾液重要的有机成分，主要包括糖蛋白、粘蛋白、免疫球蛋白。唾液蛋白质在生态平衡中的调节作用如下：

1. 糖蛋白　糖蛋白在牙面的选择性吸附是获得性膜形成的主要条件。获得性膜形成以后，有了口腔微生物粘附和聚集的位点，为牙菌斑的形成奠定了物质基础。

2. 分泌型 IgA　SIgA 是唾液中的主要免疫球蛋白。它由血液通过腺细胞分泌进入唾液，在腺导管内，IgA 与涎腺导管上的分泌片结合，形成 IgA 的双聚体。SIgA 通过影响菌斑中各细菌之间的平衡调节菌斑生态系。其作用主要表现在阻止细菌粘附到牙面和粘膜表面，抑制菌斑形成；抑制细菌合成细胞外多糖的酶；抑制细菌糖酵解；抑制细菌生长或杀灭细菌。

3. 乳铁蛋白　乳铁蛋白是一种热稳定蛋白质，对大多数细菌有抑制作用。铁是细菌生长所需的基本元素。乳铁蛋白具有很强的螯合铁能力，每分子乳铁蛋白能连结二分子铁。乳铁蛋白通过摄取细胞中的铁，抑制细菌生长。

4. 纤维连结蛋白　纤维连结蛋白是唾液中的免疫活性物质，能粘附到获得性膜上，干扰菌斑的形成。

（三）唾液酶类

唾液中生有很多酶，主要有溶菌酶，乳过氧化物酶系等，它们均能调节牙菌斑的生态平衡。

1. 溶菌酶　溶菌酶是一种低分子量的碱性蛋白质，能水解细菌细胞壁的粘肽链。通过抑制、杀菌和溶解作用，阻止对溶菌酶敏感细菌在菌斑内作用，参与菌斑生态平衡调节。菌斑中溶菌酶含量是唾液的 15 倍，实验证明溶菌酶能杀伤 7 个血清型的变形链球菌，且能溶解致龋菌和非致龋菌，这种杀伤作用与酶的浓度和作用时间有关。分析有龋者和无龋者唾液溶菌酶含量，发现两组人群的差异明显，有龋者含量大大低于无龋者，可见溶菌酶对菌斑微生态系致病性的影响。

2. 乳过氧化物酶系统　该系统由乳过氧化物酶、硫氰酸盐（SCN^-）和 H_2O_2 三部分组成。其催化反应为：



$$H_2O_2 + SCN \xrightarrow{\text{乳过氧化物酶}} \text{亚硫氰酸盐} + H_2O$$

亚硫氰酸盐是一种毒性产物，可以使细菌糖代谢所需酶失活，有效地中止糖代谢，干扰有机酸的产生。很少量的亚硫氰酸盐就可以完全抑制变链球菌利用葡萄糖产酸。

乳过氧化物酶还可以阻止菌细胞受 H_2O_2 的破坏，该酶可以与细菌触酶竞争 H_2O_2，减弱 H_2O_2 对细菌的破坏作用。

（四）唾液缓冲体系

口腔中含有大量的产酸细菌，唾液 pH 一般处于中性状态，重要原因是唾液中存在着各种缓冲体系。这些缓冲体系在菌斑微生态环境中通过调节菌斑 pH，影响牙菌斑的生态平衡。

重碳酸盐是唾液中最重要的缓冲物质，表达公式为：

$$pH = Pka + \log([HCO_3^-]/[H_2CO_3])$$

式中 Pka 表示弱酸在此缓冲系内电离常数的负对数。公式表明唾液 pH 取决于弱酸的电离常数 ka 和组成缓冲体系的两个组分的浓度比值。Pka 是常数，一般值为 0.1。

除重碳酸盐外，唾液中的磷酸盐也以相同的方式发挥缓冲作用。

唾液中的少量氨和可被细菌利用的尿素，均可直接或间接地中和细菌代谢产生的酸性物质，使口腔环境中的 pH 下降受到抑制。

此外，唾液中的蛋白质也具有一定缓冲能力。

六、氟　化　物

氟是一种有效的抗龋元素，它能增加牙釉质的抗龋力，抑制细菌作用，从而调节牙菌斑的生态平衡。

（一）氟对菌斑细菌的作用

在菌斑内氟通过抑制细菌代谢所需酶系，使细菌生长、代谢紊乱或停止；通过抑制细菌胞体入分子脂磷壁酸的合成，干扰细菌对牙面的吸附。此外，氟还能抑制细菌对葡萄糖的摄取，影响多糖的

合成，抑制细菌产酸，干扰碳水化合物的代谢。

（二）氟对牙釉质的影响

牙齿是牙菌斑微生态系主要的生态因子，氟通过影响牙釉质性质和结构来保护釉质。氟能打断Ca^{2+}桥，解除蛋白质和细菌对牙釉质表面的吸附，降低牙釉质表面的自由能，起到保护釉质表面的作用；同时，氟离子通过与羟磷灰石反应形成氟磷灰石，降低釉质在弱酸中的溶解度，促进脱矿的牙釉质发生再矿化。

（胡 涛 李继遥）

第四章　口腔生态动力学

生态学中始终包含着动态的变化，即生态系的动态平衡和动态失调，这些动态变化的基础以及表现形式：群落的建立演替、口腔的生态平衡和生态失调是口腔生态系动力学研究的内容。

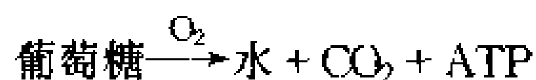
第一节　口腔生态系的动力学基础

生态系中存在的能量流动、物质循环和信息联系是生态系统的动力学基础，是联系生态系各组分成一整体和生命存在的基础。生态学家将其简称为能量流、物质流和信息流。它们不仅影响生态系中生物的数量、成活率、行为及群落演替，而且具有维持调节生态系稳定性的作用。

一、能　量　流

能量流动是生态系统的动力基础，一切生命活动都依赖于生物与环境之间的能量流动和转换，没有能量流动就没有生命过程，也就不存在生态系统。关于生态系中能量的转换形式及机制一直是生态学研究的重要内容。微生物学家根据能量来源将微生物分为直接利用光的光能营养微生物（phototrophs）和氧化有机物或无机物作为能源的化能营养微生物（chemotrophs）；又可根据碳源的性质将化能营养微生物划分为化能无机营养微生物（lithotrophs）和化能有机营养微生物（organotrophs），口腔生态系中大多细菌属于有机化能营养型，以氧化有机化合物作为主要能源。

能量反应主要是氧化反应，ATP 及有关的高能分子是在氧化有机物的分解代谢中形成。主要的能量途径是发酵和呼吸。在口腔牙菌斑中糖的分解代谢产生 ATP 作为细菌生长繁殖和代谢活动的能源（如图示）。



$$葡萄糖 \xrightarrow{O_2} 水 + CO_2 + ATP$$

此外，在牙菌斑中也存在以糖作为底物，经无氧酵解产生有机酸并释放能量的其他形式。

二、物　质　流

生态系中各种物质沿着特定的途径进行交换和循环的趋势称为物质流。生态学家认为物质流应包含生态系内部的物质流动和生态系外部，即生态系之间的物质流动。

不同物质流动的速率在空间和时间上都存在差异，在生态学中使用流通率这一概念来表示物质在单位时间、单位面积（或体积）的物质转移量。其影响因素包括元素的性质、微生物对养分的吸收和生长速率以及生态空间的条件、微生物利用代谢产物的相互关系等。

三、信　息　流

生态系中存在的信息和联络称为信息流。信息传递和联络包括营养信息、化学信息和遗传信息。食物链被认为是生态系统中最具说服力的营养信息传递系统的典范，而生态系统中各种代谢物质如酶、维生素、代谢酸、生长素等则是化学信息传递的物质。化学信息的传递与生态系统中微生物的相互关系、共生和促进、制约和排斥有着密切的关系。遗传信息的传递被称为基因流。基因流是目前最热门的研究领域，它揭示了生态系统中各种群间相互关系、行为、致病机制及生命存在的本质。已有的或正在讨论的内容包括细菌遗传物质转移的机制、耐药质粒的传递、毒性和非毒性克隆株表达、调控及基因突变等。

细菌 DNA 转移机制的三种主要类型是转化、转导和结合。细菌的转化是菌细胞从介质中获取游离 DNA 的遗传物质转移过程，是一种将重组 DNA 分子导入菌细胞内的极有价值的工具；转导是包裹在噬菌体颗粒内的细菌 DNA 的转移，是一种较转化更为有效的 DNA 转移过程；结合是细胞间相互接触过程中发生的 DNA 转移，这种机制比转化和转导更有效，而且其体细胞在结合的过程中不被破坏，结合所致的 DNA 转移在革兰阳性菌很少见，而常见于革兰阴性细菌，结合也是耐药性转移的主

要机制。

质粒是菌细胞内染色体外的遗传物质，是一闭合的环状双股DNA分子，可自发复制并提供非细菌生长所需的，其他的有用的附加功能的遗传信息。质粒在细胞内的复制、维持和在细胞间的转移，以及从其他细胞获得遗传信息的作用及功能是研究者们讨论的内容。质粒具有多种功能：①抗生素的耐药性常由质粒携带，称为耐药质粒，可在同种或不同种类的细菌间传递。②可编码一种金属还原酶对重金属盐类如Ag和Hg的抵抗性。③编码修复酶对紫外线的抵抗性。④为菌毛的产生编码，这种菌毛可介导细菌在上皮细胞的粘附。⑤可编码大肠杆菌溶血素、肠毒素及多种外毒素。⑥细菌素是另一类重要的质粒编码蛋白，细菌素杀伤侵入的易感细菌而维持宿主的正常菌群。⑦编码代谢新的糖及其他碳源的能力，使不同菌种间生化特性的区别变得困难。牙周致病菌毒性克隆株毒性因子的表达及传递是目前牙周病微生物学中一个重要课题。其启动（turn on）和关闭（turn off）因子是信息流的一个典型例子，它不仅包含了毒性株自身的基因传递，也包括了细菌所处生态环境中Eh，Fe^{2+}和Mg^{2+}、Ca^{2+}的离子浓度。近期的一项研究指出Fe^{2+}离子浓度可能是牙龈卟啉单胞菌毒性克隆株的重要的环境启动因子。

第二节　口腔微生物的建立及演替

生态系统中微生物的建立和演替是生态系动力学的重要表现形式之一。了解微生物建立和演替特点，以及影响因素将有利于建立维持正常微生物群的条件。

一、口腔微生物的建立

口腔生态区给微生物的栖居提供了适宜的温度、湿度、pH、Eh和丰富的营养源，口腔中定居的微生物不仅数量多而且种类复杂。人出生时口腔一般是无菌的，新生儿口腔中检出的少量细菌多来自母亲分娩过程中污染的阴道菌群，如乳杆菌、棒杆菌和肠球菌。由于微生物定植生境的选择性，因此阴道菌群很难与口腔菌群等同，故新生儿口腔污染的阴道菌群更有可能成为口腔的过路菌，而非口腔的原籍菌，大多数研究者认为新生儿口腔细菌的原籍菌主要来自与之密切接触的父母和亲属的口腔菌群。在一项对出生1～2天的新生儿口腔菌群的调查中，从其口腔中检出与母亲口腔中相同血清型的唾液链球菌。近期一项在父子（女）或母子（女）口腔内中间普氏菌的检测结果，也发现了相同血清型的中间普氏菌在父子（女）或母子（女）口腔中存在，这也提示了口腔细菌在亲属或家庭中流行或传播的可能性。当然新生儿口腔细菌的来源也可能包括新生儿周围的人及环境。

二、口腔微生物的演替

在宿主的一定发育阶段及生态区内环境及外环境的改变或影响，特定生态区内定植微生物类型变化的过程称为微生物演替（succession）。演替是生态系动力学的主要表现形式之一，可分为生理性演替和病理性演替。

（一）生理性演替

伴随宿主或生境的生理性变化产生的微生物群落的变化称为生理性演替。影响口腔微生物生理性演替的主要生理因素是宿主年龄，随着宿主增龄性改变，口腔生态区的变化是从新生儿无牙口腔、到牙的逐渐萌出和牙列的完整，其间还包括乳牙的脱落和恒牙的萌出。在新生儿无牙口腔以唾液链球菌和奈瑟菌为优势菌落；幼儿期牙的萌出，在牙面定植的细菌是血链球菌、变链球菌和丝状杆菌，这些细菌成为口腔的优势群落之一；在少儿期随着磨牙的萌出和恒牙牙列的建立，口腔生态区中滞留区的增多，如牙邻面间隙、龈沟等给厌氧菌的大量定植提供了有利的生态环境，普氏菌、卟啉单胞菌、梭杆菌、放线菌、优杆菌成为口腔的优势菌成员。在13岁少儿的口腔中可检出比例较高的厌氧细菌，通常在15岁左右口腔菌群的生理性演替达到峰顶（climax）。峰顶是微生物在一定时间和空间中处于持续和相对稳定的状态，在峰顶期微生物的数量和种类达到高峰区，故称其为顶极菌群。在特定生态空间口腔菌群生态演替的一个典型例子是牙菌斑从形成、发育到成熟和老化。牙菌斑细菌从少到多，种类从简单到复杂。在早期菌斑中兼性厌氧的球菌（如唾液链球菌、轻链球菌、血链球菌）是主要细菌成分，而在成熟菌斑中各种专性厌氧的革兰阳性和革兰阴性厌氧杆菌成为主要的细菌成分，其演替

变化是一种生理性演替过程。

（二）病理性演替

在由非生理性因素所引起的宿主病理性改变状态下，微生物易位或易主的变化过程称为病理性演替。口腔微生物的病理性演替在口腔内多见，这可能与口腔所处的特殊的生态位置有关，如外伤引起的牙折可因牙髓暴露而导致牙髓感染，使原来无菌的牙髓中定植各种兼性厌氧和专性厌氧的球菌、杆菌；由于牙周卫生状况较差导致细菌积聚和厌氧菌过度生长所引发的龈炎，或因创伤引起的牙周病原菌的易位导致牙周袋的形成，牙周炎的发生和发展；或致龋菌过度生长，酸蚀牙面、脱矿引起的牙龋患；或拔牙后感染所致的干槽症、白色念珠菌所致粘膜感染等，均为口腔微生物的病理性演替，这种演替是以口腔定植微生物，即原籍菌群为主的演替过程，表现为正常微生物组成和数量的异常变化和易位。这种易位可以是近距离的即在口腔生态区内的不同生境间，也可以是远距离的在口腔生态区外的易位，如龋患患者及拔牙患者产生的菌血症，可在患者血中检出变链球菌及血链球菌。SBE患者是口腔细菌易位引起心内膜炎症的又一例子。近期有研究者在唾液中检出与宿主胃内相同血清型的幽门螺杆菌，引起研究者们的关注，幽门螺杆菌是目前公认的慢性胃炎和十二指肠溃疡的致病菌，是消化病专家们讨论的热点，这种细菌是否是唾液中的幽门螺杆菌的易位尚待进一步探讨。

病理性演替可以是永久性的，不可逆的，也可以是暂时性的，如牙周的洁刮治术、龋洞的充填等可以减缓或中止这一病理性演替。

第三节 口腔微生物生态学的研究方法

由于口腔生态区和口腔微生物种群的复杂性，口腔微生物生态学的方法学至今仍是一个有待深入探讨和完善的课题，因此借鉴生态学和微生物生态学的方法学是很必要的，当然也包括近年发展较快的微生态学的方法和技术。生态学的方法学主要包括三个方面：①原地观测，即定位观测和实验（生境边界的划定、同一生态位点中定时、定性、定量分析）；②受控实验，即模拟自然生态系统的受控生态实验系统研究单项或多项因子相互作用及其对种群或群落的影响；③综合方法，即对原地观测或受控实验的大量资料和数据进行综合分析、数值的分类排序，表达各种变量之间存在的种种相互关系，反映客观生态规律性的方法技术，当然还包括生态模型与模拟。微生物生态学的方法学则包括微生物的生长率、相互关系，以及影响微生物生长、死亡及相互关系的各种因素等。

一、口腔微生物的分离鉴定

（一）培养鉴定技术

目前口腔细菌（包括螺旋体）的分离鉴定仍然是以培养技术为主。除奈瑟菌外，口腔大多数细菌的初代和次代培养主要依赖厌氧培养方法和选择培养基。而营养丰富的合成培养基也是大多数口腔细菌所要求的。对一些细菌则要求补充特殊的生长因子，如牙龈卟啉单胞菌、中间普氏菌、福氏拟杆菌、具核梭杆菌等革兰阴性无芽胞厌氧杆菌要求补充 $VitK_1$ 和 Hemin，而口腔螺旋体则要求补充多种有机酸和甲酸盐。口腔细菌的鉴定主要依据《Bergey's系统细菌学手册》的鉴定标准，包括细胞和菌落的形态学、细胞组分分析、生理生化特性、代谢酸产物分析、DNA 的 G+Cmol% 含量、DNA/DNA 杂交技术等。

（二）非培养鉴定技术

除了常规的原位涂片染色法（如刚果红负性染色法检查口腔螺旋体、球菌、杆菌的分布，直接涂片镜检口腔粘膜标本中的白色念珠菌等）外，近年来，口腔微生物的非培养鉴定方法发展也较快，如临床标本中牙龈卟啉单胞菌、白色念珠菌的特异性核酸探针鉴定技术、PCR 技术和免疫技术（免疫荧光技术和酶联免疫荧光技术在牙周细菌鉴定中的应用）等。

二、口腔细菌的定位、定性和定量分析

生态学对群落检测的要求是定位（特定的生境或生态位点）、定性（群落或种群的类别）和定量。细菌的定量检查通常用每毫升或每克样本中菌落的形成单位（colony froming unit，CFU）表示。口腔细菌的定位、定性和定量分析。在某些方面仍存在一定的难度，目前还缺乏公认的标准化方法。

（一）样本采集

口腔细菌样本采集的方法是其定位、定性和定量分析的基础，值得注意的方面包括：

1. 定时　口腔细菌因受到口腔中唾液分泌流动、食物咀嚼和口腔卫生措施（含漱、刷牙）的影响，所以细菌分析样本的定时采集很重要。牙菌斑和唾液标本的采集时间可在起床后、早餐和刷牙前进行，也可在上午10时左右或下午4时左右进行。

2. 不同样本的采集方法　在口腔样本采集前均要求进行轻漱（去掉食物残渣）、标本位的隔湿（除唾液标本外，可使用无菌小棉球或纱托以减少唾液的影响）、洁治（龈下菌斑采集前，去掉龈上菌斑）或消毒（感染根管、标本的采集常用碘酊消毒牙面）等常规处理方法。当然对不同样本其采集方法也不同。唾液标本通常采集自然分泌的全唾液标本、个别情况下也可采集刺激分泌的唾液。唾液标本的细菌定量用CFU/每毫升唾液表示。牙菌斑标本可用无菌试管称重法（这种方法多用于集合菌斑），菌斑细菌用CFU/每克湿重菌斑表示，对菌斑量较少的邻面菌斑和点隙沟裂菌斑，很难采用称重法准确定量，可用牙周的镰形刮器刮取菌斑，其采样量大约以1μg计量；龈沟及牙周袋的标本可采用标准的带套取样器采集龈下菌斑，或用无菌指尖放入牙周袋内约10秒钟采集龈下非附着菌，其标本量以1μl计。粘膜标本的采集可采用一定面积大小的无菌滤纸条或滤纸片，细菌定量用CFU/每cm^2（舌或颊、腭粘膜）计。笔者等近年使用可定量的小挖匙刮取粘膜表面样本，取得较滤纸条（或片）更满意的结果，分析的菌种数明显增多，而且较好的避免了唾液的影响，其定量结果既可用CFU/cm^2，也可用CFU/g表示。值得注意的是，在样本极微量时细菌定量存在困难，可采用样本细菌的相对计量法，即计量某生态位点中各口腔细菌种或属的百分组成比，参照正常口腔菌群细菌百分组成比，即可分析该生境和生态位点中细菌的组成变化，不仅可作为口腔生态平衡和失调的参考标准，预测龋病、牙周病、冠周炎等口腔感染疾病的活动性和了解其治疗效果，而且可作为评价口腔新药的生态学指标。

（二）样本的运送、处理及接种

对大多数口腔细菌的分离标本物要求采用厌氧运送法运送标本。一种加盖无菌液体石蜡的硫乙醇酸盐运送液被认为是一种既经济又简单的运送液，采样标本在室温中可放置3～4小时，不影响大多数口腔厌氧菌的分离，有利于临床病人样本的采集和流行病学的调查。由于口腔细菌种类和数量多，标本中的细菌团块样本必须通过扩散的方法（震荡或超声扩散）来分散。此外，为了获得各种细菌的纯培养（单个菌落），则要求将样本进行稀释，通常采用10倍系列稀释法。经分散稀释的样本可用微量加样器取定量标本滴种于琼脂平皿表面或用无菌L形玻棒将定量标本液涂布于琼脂平皿表面。

（三）培养和鉴定

大多数口腔细菌的分离培养要求80% N_2、10% H_2和10% CO_2的大气条件、培养温度为36～37℃、时间2～4天。鉴定方法可参照《口腔微生物学及应用技术》一书，鉴定标准则参照《Bergey's系统细菌学手册》一书。

三、细菌生长速率和生态因子的测定

（一）生长速率

在微生物生态学中，微生物的生长速率是很重要的生态学参数。生长速率通常用对数期生长的速率表示，即对数期时每毫升培养物中微生物的增长速度，用任一时间（t）时微生物的数量（n）或质量（m）表示：

$$dn/dt = rn \quad 或 \quad dm/dt = \mu m$$

r和μ分别是数量（n）和质量（m）的生长速率常数。生长速率的测定多采用分批培养（batch culture）方法。

（二）生态因子

在同一生境或生态位点中存在多种生态因子，可以是有生命的（微生物、组织细胞），也可以是无生命的（包括一些物理的或化学的生态因子，如pH、Eh、有机或无机离子等）生态因子。在有关的测试分析中，可能是单项的，也可能是多项的，如唾液的pH、流速、各种组分等。由于口腔生态因子的复杂性和相互影响的存在，所以研究者们指出采用受控实验和综合分析方法在生态因子分析中的重要性。受控实验的基本条件是建立模拟口腔自然生态系的受控生态实验系统，然后对单项或多项生态因子，及其相互作用进行分析。Freter等

(1983) 提出的连续流动培养法 (continues flow culture, CFC) 对于建立体外微生物研究的受控生态实验系统是很有意义的。CFC利用培养器不断补充新鲜营养物 (可提供单一的生长因子或混合营养物), 并以同样速度或模拟体液流动速度排出培养物 (包括菌细胞和代谢产物), 使细菌的对数生长期不断地延长。该法不仅弥补了常规培养法细菌生长过程大量消耗培养基营养物和有害代谢产物的不断积累对细菌生长产生明显影响这一缺点, 而且可提供单一生态因子或多种生态因子的环境条件。

连续培养装置的主要参数是稀释率 (D)

D=流动速率 (F) / (培养器) 容积 (V)

F是流入培养器新鲜营养物和排出培养物的流速。

目前CFC主要有三种方式: 其中恒化连续培养 (chemostat) 应用最多, 该法通过控制恒定的流速, 使细菌生长过程所耗能的营养物及时得到补充, 使其中营养浓度基本恒定, 以保持细菌的恒定生长率; 其他方式是采用控制培养基中某种营养物的浓度或提供某种生长因子作为限制因子, 观测细菌的生长率。乔伟民等报告的口腔恒化器是模拟人口腔微生态环境的体外模型, 可持续提供人工唾液及气体, 并可模拟人的进食规律、间隙性提供营养物质, 并置放有供细菌定植的牙齿。

Ellwood分别用蔗糖和葡萄糖作为限制因子, 在厌氧状态恒化连续培养变链球菌, 结果发现细菌生长率高时, 主要代谢酸为乳酸, 反之则为乙酸和甲酸。在稀释率 (D) 越低时 (糖限制), 糖酵解率越大, 反之 (糖过量), 其糖酵解率越小。Yoshimichi等用葡萄糖作为限制因子连续培养血链球菌, 测定其产酸力的生化机制及环境因素的影响。Philip等采用连续培养法观察到血链球菌的糖酵解活性易受pH值的影响, 在pH=8.0时有最大的糖酵解活性, 而在pH=5.0时则可限制其糖酵解活性。Aramha和Strachen等用特氟隆培养器 (可消除非测量元素影响) 恒化连续培养法, 检测金属离子和微量元素对口腔细菌的影响, 发现铁和锰分别在0.18～0.45μg和18～54μg范围内可刺激变链球菌的生长。Marsh等则发现K^+可刺激该菌产酸, 而Na^+则抑制其产酸。Rosan等通过恒化连续培养血链球菌 ([H^3] 胸腺嘧啶核苷标记或不标记作参照), 发现稀释率D越高, 其粘附力越强; pH在6.0～6.5时粘附力最强, 而在pH=5.5时粘附力最弱; 用果糖作营养源较葡萄糖粘附力强。除此之外, 该法还用于检测宿主防御因子的作用。Hoeves等采用混合连续培养法建立变链球菌+血链球菌和变链球菌+口腔链球菌的模型, 研究过氧化氢酶系统的生态学作用。以上可见, 恒化连续培养在分析各种生态因子的作用上有着重要的应用前景。CFC的其他两种方式是恒浊连续培养 (turbidostat) 和活塞式连续培养 (plug-flow), 前者通过不断调节速率使细菌培养液的浊度保持恒定, 后者则是通过活塞控制流入培养器的营养物, 此法多用于废物处理。在多项生态因子的测定及相互影响的结果中, 采用综合分析法是很重要的。通过原地观测 (定性、定量结果) 及受控生态实验中所获得的大量数据和资料, 在通过综合的归纳分析、数据处理及数值的分类排序后才能更真实地反映各种变量之间存在的相互关系和生态规律。

四、微生物相互关系的测定

微生物相互关系是微生物生态学中最重要的内容, 微生物相互的共生或竞争、拮抗关系是影响微生物附着、定植、生长率及存活的重要生态因子, 也是影响口腔生态系平衡和失调的重要生态因子。

由于口腔微生物的数量之多, 仅唾液的可培养细菌可达10^{10}～10^{12}/ml唾液, 已报告的细菌已达300多种, 所以有关口腔微生物相互关系的检测和研究是极为困难和复杂的。近年来研究者们主要讨论了口腔细菌在粘附中相互的凝聚作用, 以及相互的营养关系、生长因子的需求竞争与拮抗关系。所采用的方法包括体外培养法 (常规营养液体培养法和连续流动培养法)、电镜观测法和悉生动物实验。研究者们采用体外混合培养法和电镜观测法, 报告了口腔细菌在粘附定植中的凝集桥机制, 即口腔细菌的相互凝集作用。体外混合培养法和代谢产物分析、培养基组分 (营养成分或生长因子或微量元素) 分析对于分析测定口腔细菌间的相互营养关系也有不少的研究, 如栖牙密螺旋体产

生的琥珀酸可明显刺激牙龈卟啉单胞菌的生长，而后者产生的异丁酸则是前者要求的生长因子。细菌相互拮抗作用则多采用平皿打孔法或点种法，此法近年被广泛用于牙周细菌相互拮抗关系的分析，特别是测定牙周有益菌（血链球菌）对牙周病原菌的抗菌作用。当然对某些口腔细菌产生的微量抑菌物质，如细菌素抗菌作用的测定则多采用微量琼脂法。近年一些研究者采用连续流动培养法（CFC）研究了口腔细菌相互关系取得了很有意义的实验结果，即变链球菌与血链球菌或口腔链球菌混合培养时，较其单独培养时有明显的对抗宿主防御系统的作用。

Socransky 等则提出一种判断细菌之间相互关系的比数率（odds ratio，OR）测定法，即计算每个部位在一个效应菌（effect or species）存在时，由一个靶细菌（"target" species）感染的比较率来决定细菌之间是呈正相关（OR>2∶1）还是负相关（OR<0.5∶1），结果发现链球菌和一种放线菌、疮疱丙酸杆菌与 8 种可疑病原菌，伴放线共生放线菌、福氏拟杆菌、中间普氏菌、直形弯曲菌和牙龈卟啉单胞菌呈负相关关系。

在测定口腔细菌相互关系的方法中，悉生动物学方法则是一种被认为最有说服力的研究手段。血链球菌、牙龈卟啉单胞菌及放线共生放线杆菌在牙周的定植力及相互关系已通过 SPF 动物模型得以证实。

第四节　口腔细菌新种及分类位置变动

随着分子生物学、免疫学和遗传学的发展，现代细菌学的分类鉴定已从一般的表型鉴定，深入到遗传学鉴定。细菌新种属的命名和分类位置的变动得以从分子水平被证实和认同。

口腔细菌是 20 世纪 80 年代以来，细菌学研究中最令人关注的内容之一。研究者们不断地从口腔及其口腔临床发现并命名新的口腔菌属及新种。这些成果不仅极大地丰富了医学微生物学的内容，而且创立了现代口腔医学的重要基础学科口腔微生物学。本节将列述《伯杰系统细菌学手册》(Bergey's Manual of Systematic Bacteriology) 1984 年第 1 卷和 1986 年第 2 卷出版后新命名的口腔菌属和菌种，以及分类位置变动情况（表 8-4-1）。

表 8-4-1　口腔细菌新种和分类变动

报告时间(年)	新的命名和分类	旧的分类及注释
1988	口乳杆菌(Lactobacillus oris)	新种
	丙酸丙酸杆菌(Propionibacterium propionicus)	丙酸蛛网菌(Arachnia propionica)
	前庭链球菌(Streptococcus vestibularis)	新种
	卟啉单胞菌属(Porphyromonas)	新属
	牙龈卟啉单胞菌(P.gingivalis)	牙龈类杆菌(bacteroides gingivalis)
	牙髓卟啉单胞菌(P.endodontalis)	牙髓类杆菌(B.endodontalis)
	不解糖卟啉单胞菌(P.asacchrolyticus)	不解糖类杆菌(B.asacchrolyticus)
1989	高登链球菌(Streptococcus gordonii)	新种(血链球菌血清型Ⅱ型)
1990	杰格放线菌(Actinomyces georgiae)	新种
	杰锐放线菌(A.gerencseriae)	新种(衣氏放线菌血清型Ⅱ型)
	普氏菌属(Prevotella)	新属
	中间普氏菌(P.intermedia)	中间类杆菌(B.intermedia)
	产黑色素普氏菌(P.melaninogenica)	产黑色素类杆菌(B.melaninogenica)
	口腔普氏菌(P.oralis)	口腔类杆菌(B.oralis)
	口普氏菌(P.oris)	口类杆菌(B.oris)
	栖牙普氏菌(P.denticola)	栖牙类杆菌(B.denticola)
	颊普氏菌(P.buccae)	颊类杆菌(B.buccae)
	口颊普氏菌(P.buccalis)	口腔类杆菌(B.buccalis)
	真口普氏菌(P.veroralis)	真口类杆菌(B.veroralis)
	胶团普氏菌(P.zoogleotermans)	胶团类杆菌(B.zoogleotermans)
	两路普氏菌(P.bivia)	两路类杆菌(B.bivia)
	两向普氏菌(P.disiens)	两向类杆菌(B.disiens)
	瘤胃普氏菌(P.ruminicola)	瘤胃类杆菌(B.ruminicola)
1991	龈乳杆菌(L.uli)	新种
	龈沟乳杆菌(L.rimae)	新种
1992	黑色普氏菌(P.nigrescens)	新种
	唾液卟啉单胞菌(P.salivosa)	联合种(唾液类杆菌)
	齿周卟啉单胞菌(P.circundentaria)	新种

续表

报告时间(年)	新的命名和分类	旧的分类及注释
	泪液消化链球菌(Peptostreptococcus lacrimalis)	新种
1993	藏匿优杆菌(Eubacterium saphenus)	新种
	口腔金氏菌(kingella orale)	新种
	栖牙密螺旋体(Treponema denticola)	新种
1994	溶血二氧化碳噬纤维菌(Capnocytophaga haemolytica)	新种
	颗粒二氧化碳噬纤维菌(C.granulosa)	新种
1995	利氏卟啉单胞菌(P.levii)	联合种,利氏类杆菌(B.levii)
	纤细弯曲菌(Campylobacter gracilis)	联合种,纤细类杆菌(B.gracilis)
1996	小优杆菌(eubacterium minutum)	新种
	嗜麦芽糖密螺旋体(Treponema maltophilum)	新种
	殊形双歧杆菌(Bifidobacterium inopinatum)	新种
	栖牙双歧杆菌(B.denticolens)	新种
1997	中间密螺旋体(T.medi)	新种

一、卟啉单胞菌属

shan H.N and Collins M.D 1988 年。

Por.pHy, ro.mo' nas 希腊语形容词 Porphyreos 卟啉、紫质；希腊语名词 monas 单位、单胞；现代拉丁语阴性名词 Porphyromonas 卟啉单胞菌、紫质单胞菌。卟啉单胞菌属（Porphyromonas）除包括拟杆菌属中不解糖的产黑色素杆菌外，近期命名的新种是齿周卟啉单胞菌（P.circumdentarin）和两个联合种：利氏卟啉单胞菌（P.levii）、唾液卟啉单胞菌（P.salivasa）。

齿周卟啉单胞菌 love DN 等 1992 年。

Cir.cum.den.ta' ri.a. 拉丁语形容词 Circum 周围。拉丁语形容词 dentaria 牙齿。拉丁语形容词 circumdentaria。齿周，指细菌分离自牙齿周围。

革兰阴性无芽胞的厌氧杆菌，杆状或球杆状，无动力。在疱肉培养基和羊血琼脂培养，菌细胞 0.3～0.6×0.8～1.5μm 大小、单个或成团排列，偶尔有丝状体可长达 10μm。羊血琼脂表面 72 小时的菌落：直径 1～2mm、球形、不透明、浅褐色，7～14 天产生黄褐色——黑色色素。不发酵碳水化合物产酸，不产生类胰蛋白酶。PYG 肉汤的主要酸产物是乙酸、丁酸和异丁酸。DNA 的 G+C 含量是 40～42mol%。齿周卟啉单胞菌与其他卟啉单胞菌的主要鉴别特性见表 8-4-2。

表 8-4-2 齿周卟啉单胞菌的主要鉴别特性*

细菌	发酵糖产酸	触酶	类胰蛋白酶	凝集羊血细胞	墨角藻糖苷酶	葡糖胺酶	丁酰酯酶	辛酰基脂酶
齿周卟啉单胞菌	−	+	−	−	−	−	−	−
唾液卟啉单胞菌	−	+	+	−	−	+	−	−
牙龈卟啉单胞菌	−	−	+	+	−	+	+	
不解糖卟啉单胞菌	−	−	−	−	+	−	−	−
牙髓卟啉单胞菌	−	−	−	−	−	−	+	+

* 酶活性：+有活性，−无活性

二、普氏菌属

shah H.N 和 Collins DM 1990 年。

Pre.Vo.tel' la 现代拉丁语阴性名词 Prevotella 普氏。以厌氧细菌学的一位先驱者、法国微生物学家 A.R.Prevot 的名字命名。

普氏菌属（prevotella）包括拟杆菌属中对胆盐敏感的菌种，近期命名的新种是黑色普氏菌（prevotella nigrescens）。模式种：产黑色素普氏菌。

与拟杆菌属在生态学和生化特性上的鉴别见表 8-4-3。

表 8-4-3 普氏菌属与拟杆菌属的鉴别特性

细菌	主要定居部位	耐受胆盐[a]	产黑色素	代谢[b]	存在[c]: MDH	GDH	G6PDH	6PGDH
普氏菌属	口腔、上呼吸道、泌尿生殖道[e]	S	±[d]	MF	+	+	−	−
拟杆菌属	胃肠道	R	−	F	+	+	+	+

a.S 敏感 R 耐受。b.MF 中度发酵、F 发酵。c.MDH 苹果酸脱氢酶，GDH 谷氨酸脱氢酶，G6PDH 葡萄糖 6 磷酸脱氢酶，6PGDH 6 磷酸葡糖酸脱氢酶。d. 有部分菌种，如中间普氏菌、产黑色素普氏菌、栖牙普氏菌、卢氏普氏菌、黑色普氏菌产黑色素。e. 除瘤胃普氏菌亚种外

黑色普氏菌 shan HN 和 GHarbia SE 1992 年。

ni.gres' cens 现代拉丁语前置形容词 nigrescens 黑色的、变黑的。指该菌在血琼脂平皿上形成黑色菌落。

革兰阴性无芽胞的专性厌氧杆菌肉汤培养物细胞 0.3～0.4μm×1～2μm 大小，一些细胞可长达 6～10μm。在马血琼脂上 72 小时的菌落：直径 0.5～2mm，圆形，边缘整齐、低凸、光滑、褐色-黑色（通常菌落周围为黑色，中间为奶油色到暗褐色）。大多数菌株产生较弱的溶血反应，少数菌株产生 α-溶血环。

大多数菌株发酵葡萄糖、麦芽糖、蔗糖和糊精产酸。产生吲哚、水解淀粉、液化明胶。在含葡萄糖的液体培养基中产生乙酸、琥珀酸、异丁酸和异戊酸。

DNA 的 G+C 含量是 40～44mol%。与其他产黑色素的普氏菌和卟啉单胞菌的鉴别特性见表 8-4-4。

表 8-4-4 黑色普氏菌的主要鉴别特性

细菌	吲哚	脂酶	发酵葡萄糖	……乳糖	产酸纤维二糖	代谢酸终产物	DNA 的 G+C 含量 mol%
不解糖卟啉单胞菌	+	−			−	A.B.S.ib.P.iv48	52～54
牙髓卟啉单胞菌		−		−	−	B.IV.a.s.	49～51
牙龈卟啉单胞菌		−	−		−	B.IV.Pa.a.p.ib.s	46～48
中间普氏菌		+	+	+	−	A.S.iv.(ib.p)	41～44
黑色普氏菌		+	−	+	−	A.S.iv.(ib.p)	40～44
躯体普氏菌		−	−	+	−	A.S.ib.iv.(b)	43～46
产黑色素普氏菌			−	+	+	A.S.(ib.iv.l)	36～40
栖牙普氏菌		−	−	+	+	A.S.(ib.iv.l)	49～51
卢氏普氏菌	−	−	+	+	+	a.s.(l)	46～48

三、二氧化碳噬纤维菌属

二氧化碳噬纤维菌属（capnocytophaga）原包括三个种：牙龈二氧化碳噬纤维菌、黄褐二氧化碳噬纤维菌和生痰二氧化碳噬纤维菌，近期命名的两个新种是溶血二氧化碳噬纤维菌（C.haemolytica）和颗粒二氧化碳噬纤维菌（C.granulosa）。

（一）溶血二氧化碳噬纤维菌

Yamamoto T 等 1994 年。

革兰阴性细杆菌，无芽胞。菌细胞 2～4×0.2～0.3μm 大小。在 TBBP 琼脂上，厌氧培养5～7天形成直径 1～2mm，薄而扁平的灰色到紫色菌落，初代培养可见 β 溶血反应。在 TS 琼脂上为黄色或橘色菌落。在微氧条件及含 5% CO_2 的大气条件均可生长。

还原硝酸盐、水解七叶苷。发酵以下碳水化合物产酸：葡萄糖、D-乳糖、D-麦芽糖、D-甘露糖、糖原、蔗糖和淀粉。不产生吲哚、H_2S、氧化酶和过氧化氢酶。对放线菌酮 D 敏感。从葡萄糖发酵的终末酸产物主要是乙酸和琥珀酸。DNA 的 G+C 含量是 43～44mol%。

（二）颗粒二氧化碳噬纤维菌

Yamamoto T 等 1994 年。

gra.nu.lo' sa。拉丁语形容词 granulosa 颗粒。

菌细胞是革兰阴性细杆菌，5～8μm×0.3～0.4μm 大小，无芽胞。细胞内的颗粒包涵体可通过碱性复红染色和革兰染色观察。在 TBBP 琼脂上 5～7 天的厌氧培养物为扁、薄、边缘不规则，直径 1～2mm 的灰色到紫色菌落，不产生溶血环。在 TS 琼脂上形成黄色或橙色色素。生长要求与溶血二氧化碳噬纤维菌同。

生化特性与溶血二氧化碳噬纤维菌大多相同，其区别是：该菌不还原硝酸盐、不水解七叶苷，不从糖原发酵产酸；具多种氨基肽酶活性如 L-精氨酸、L-亮氨酸和 L-赖氨酸等。DNA 的 G+C 含量是 41～42mol%。

四、双歧杆菌属

最先从人龋病标本中分离的双歧杆菌（Bifidobacterium）菌种是齿双歧杆菌（Bifidobacterium dentium），近期又从龋患材料中分离到两个双歧杆菌新种，被命名为殊形双歧杆菌（B.inopinatum）和栖牙双歧杆菌（B.denticolens）。

（一）殊形双歧杆菌

Crociani F 等 1996 年。

in.o.pin.a' tum 拉丁语中性形容词。inopinatum 出乎意料的，指该菌有很不寻常的菌细胞形态。

厌氧的、无芽胞、无动力的革兰阳性杆菌。菌细胞很小或球状，长 0.3～0.6μm。呈单个或成对排列。在含发酵糖（如乳糖或棉子糖）的液体培养基中菌细胞则变得比较细长；在麦芽糖和淀粉存在时，菌细胞会更长更大（肿胀体），长约 1.3～

3.0μm。在 TPY 琼脂上形成：圆、光滑、边缘不规则、凸起、软的白色或奶油色菌落。菌落可分为 O 型和 T 型菌落。O 型菌落的细胞长一些、略不规则的杆菌，棒状少见；T 型菌落的细胞有特殊的多形态。

发酵葡萄糖、麦芽糖、蔗糖、果糖、D-木糖、D-核糖、糊精、淀粉产酸。不发酵 L-阿拉伯糖、半乳糖、海藻糖、纤维二糖产酸。不液化明胶、不还原硝酸盐、不从尿素或精氨酸产氨。不产生吲哚、H_2S 和触酶。从葡萄糖产生的代谢酸终末产物是 L-（+）乳酸和乙酸（1:2.9）。DNA 的 G+C 含量是 45±1mol%。

（二）栖牙双歧杆菌

crociani F 等 1996 年。

den.ti.co' lens 拉丁语阳性名词。dens，dentis 牙齿；拉丁语动词 colere.to dwell 居住、拉丁语前置 colens，dwelling；现代拉丁语形容词 denticolens 牙齿的居住者。

厌氧的、无芽胞、无动力的革兰阳性细小杆菌。菌细胞长 0.8～1.5μm，偶尔有 V 字形排列。细胞形态会随培养条件而变化，如有乳糖存在、阿拉伯糖阴性菌株的细胞会很长（4～5μm），有时可见分枝、末端宽的菌细胞。而阿拉伯糖阳性的菌株的细胞是较小和球状（长 0.4～0.6μm）。pH、温度也会影响菌细胞的形态。在 TPY 琼脂上形成软、光滑、光泽、圆形、边缘不规则的突起、奶油色到白色菌落。

发酵葡萄糖、半乳糖、乳糖、果糖、麦芽糖、纤维二糖、蔗糖、密二糖、棉子糖、淀粉、菊粉和水杨素产酸。不发酵 D-木糖、松三糖产酸。不还原硝酸盐。不从尿素和精氨酸产氨。不液化明胶。不产生吲哚、H_2S 和触酶。从葡萄糖的发酵产物是 L-（+）-乳糖和乙酸（1:2）。DNA 的 G+C 含量是 55±1mol%。

五、优杆菌属

从人牙周袋中分离的两个优杆菌属（eubacterium）新种是藏匿优杆菌（E.saphenus）和小优杆菌（E.minutum）。

（一）藏匿优杆菌

uematsu H 等 1993 年。

Sa.Phe.' nus. 拉丁语形容词，隐藏、藏匿的意思，指该菌藏在菌群中。

专性厌氧的革兰阳性短杆菌细胞 0.5μm×1.0～1.2μm，成单个或成对排列。老龄培养物可为革兰阴性。无芽胞、无动力。在肉汤培养基中生长差，补充 0.2% 赖氨酸或 0.2% 精氨酸及 5% 牛血清可呈中度生长。厌氧培养（80% N_2、10% H_2、10% CO_2）7 天的 BHI 血琼脂表面菌落：直径 0.3～0.5mm、圆、凸，半透明、不产生溶血反应。

不发酵和利用碳水化合物。不水解七叶苷淀粉。不还原硝酸盐。不液化明胶。不产生吲哚、触酶和脲酶。不从精氨酸产氨。在 PYG 液体培养基中主要的代谢酸产物是中等量的丁酸和乙酸。DNA 的 G+C 含量是 44～48mol%。

（二）小优杆菌

Poco S.E 等 1996。

mi.nu' tum. 拉丁语形容词，minutum，指该菌形成小的菌落。

专性厌氧的、无芽胞的、无动力的革兰阳性短杆菌。菌细胞的大小是 0.5μm×1.0～1.5μm，单个或成对或成堆排列。老龄培养物细胞常为革兰阴性。在液体培养基中生长差，补充 5% 牛血清和 0.3% $MgSO_4$ 可呈中度生长。厌氧培养一周的 BHI 血琼脂培养物形成直径为 0.3～0.5mm、圆、凸、边缘整齐的半透明菌落。培养 10 天菌落直径可达 1mm。不产生溶血反应。

生化特性不活泼。不水解淀粉和七叶苷。不还原硝酸盐，不从精氨酸和蛋白胨产氨。不产生吲哚、脲酶和触酶。不发酵和利用碳水化合物。在 PYG 液体培养基中产生中等量的丁酸。DNA 的 G+C含量是 38～40mol%。

与口腔中其他不解糖优杆菌菌种鉴别特性见表 8-4-5。

表 8-4-5 藏匿优杆菌与不解糖的优杆菌的主要鉴别特性

细菌	发酵碳水化合物	水解精氨酸	还原硝酸盐	在 PYG 培养的代谢产物	DNA 含量 G+Cmol%
藏匿优杆菌	−	−	−	a.b	44～48
短优杆菌	−	−	−	ib.iv.icPhe-p	ND
胆怯优杆菌	−	+	+	ND	ND
缠结优杆菌	−	+	−	a.B	ND
小优杆菌	−	−	−	b	38～40

六、放线菌属

从龈沟中分离到两个放线菌属（actinomyces）新种：杰格放线菌（A.georgiae）和杰锐放线菌（A.gerencseriae）。

（一）杰格放线菌

Johnson JL 等 1990 年。

geor' gi.ae. 现代拉丁语名词所有格，georgiae，杰格的，以放线菌分类学的先驱者之一 Lucile Georg 的名字命名。分离自人的龈沟。

革兰阳性杆菌，多为短杆菌、球菌偶见。菌细胞可见肿胀体、分枝少见，成对或短链状排列。无芽胞、无动力。模式株的 24 小时 PYG 肉汤培养物细胞为 0.9～1.0μm×3.3～6.1μm 大小。

兼性厌氧。在补充 10% CO_2 的大气中生长良好。55%的菌株在厌氧条件下生长更佳。菌落直径 0.5～2mm 直径大小，圆形、边缘整齐、枕状、光滑、半透明、白色或灰色。发酵碳水化合物不定，通常可发酵葡萄糖、麦芽糖、蔗糖、海藻糖、淀粉产酸。不产生触酶。部分菌株还原硝酸盐为弱阳性反应。不从尿素产氨。

DNA 的 G+C 含量是 65～69mol%。

（二）杰锐放线菌

Johnson JL 等 1990 年。

ge.ren.csc' ri.ae. 现代拉丁语名词所有格，gerencseriae 是以研究放线菌的一位权威 Gerencse MA 的名字命名。该菌原为衣氏放线菌（A.isralii）血清型Ⅱ型，遗传学研究发现该菌不属于衣氏放线菌，是放线菌属的新种。

革兰阳性的杆菌，通常为带有肿胀细胞体的丝状杆菌。部分培养物可见分枝细胞。无芽胞、无动力。模式株和部分菌株（12%）是专性厌氧菌、有的菌株在补充 10% CO_2 的大气中呈中度生长。在血琼脂表面 48 小时的专性厌氧培养物形成直径为 0.2mm、圆形、山峰状或枕状、不透明的白色菌落。小菌落可能是半透明或透明的。直径大小可能达 1.0～2.0mm。

发酵葡萄糖、果糖、乳糖、麦芽糖、甘露糖、蔗糖和海藻糖产酸。不发酵阿拉伯糖产酸。不水解淀粉。在补充 Tween 80 的 PYG 液体培养基中主要的代谢酸产物是乳酸和琥珀酸（2.1:1），其次是甲酸和乙酸（0.7:0.6）。

DNA 的 G+C 含量是 70～71mol%。分离自人的龈沟、腮腺脓肿、下颌骨脓肿面颈部放线菌病及其他临床标本。

七、乳杆菌属

从人口腔分离的乳杆菌（Lactobacillus）新种是口乳杆菌（Lactobacillus oris）、龈乳杆菌（L.uli）和龈沟乳杆菌（L.rimae）。

（一）口乳杆菌

Farrow JAE and collins MD，1988 年。

or' is 拉丁语名词，意口的。分离自人的唾液。

革兰阳性杆菌（0.8～1.0μm×2～4μm），成对、短链或单个排列。无芽胞、无动力。兼性厌氧菌。菌落小、略凸、粗糙型或半粗糙型。在 30℃ 和 40℃ 可生长，部分菌株在 45℃ 生长，但在 22℃ 或 48℃ 不生长。异型发酵，产生 D-乳酸和 L-乳酸。从葡萄糖产气。发酵 L-阿拉伯糖，D-木糖、蔗糖、棉子糖、苦杏仁苷、D-阿东糖醇产酸。迟缓发酵乳糖。不发酵甘油、糖原、肌醇、甘露醇产酸。不产生 H_2S 和触酶。不还原硝酸盐。不水解精氨酸。部分菌株可水解七叶苷和马尿酸盐或产生脲酶。

DNA 的 G+C 含量是 49.3～50mol%（Tm）。

（二）龈乳杆菌

Olsen I et al.1991 年。

u'li. 希腊语名词 oulon 意龈；现代拉丁语名词所有格，uli 即龈的。

革兰阳性杆菌、菌细胞小、椭圆形、无芽胞、无动力、单个或成对或短链状排列。专性厌氧菌，在 BHI 血琼脂上形成 1～2mm 直径大小，略凸、边缘整齐、半透明到透明的菌落 0.02%吐温 80 可刺激生长，在含 6.5% NaCl 的培养基中不生长。在 PYG 液体培养基的发酵产物是乳酸（0.6～8.1meq/100ml 培养物）和乙酸（0～0.3meq/100ml）。

发酵葡萄糖、乳糖、麦芽糖、果糖、甘露糖产酸。不产生吲哚和触酶。不还原硝酸盐。不水解 DNase 和马尿酸盐。不液化明胶。胆汁-七叶苷试验阴性。DNA 的 G+C 含量是 53mol%。

（三）龈沟乳杆菌（Lactobacillus rimae）

Olsen I et al.1991 年。

ri' mae. 拉丁语名词所有格，rimae 意为裂隙

的，这里指龈沟。

革兰阳性的无芽胞、无动力的杆菌。菌细胞小，椭圆形，固体培养基生长的细胞可见细胞中间的肿胀。排列呈单个、成对或短链。严格厌氧，在BAI血琼脂上形成直径1～2mm、低凸、边缘整齐、半透明到透明的菌落。0.02%吐温80可刺激生长，但在含6.5% NaCl的培养基中不生长。部分菌株可在45℃生长。在PYG液体的代谢产物是乳酸（1～10meq/100ml）和乙酸（0.2～0.6meq/100ml）、甲酸（0～0.4meq/100ml），偶尔有痕迹量的琥珀酸。在PYG-Tween 80肉汤培养物的最终pH是3.8～4.9。

发酵葡萄糖、麦芽糖、果糖、甘露糖、核糖、蔗糖、海藻糖产酸。不产生吲哚和触酶。不还原硝酸盐。不水解DNase和马尿酸盐。不液化明胶。胆汁-七叶苷试验阴性。DNA的G+C含量是44mol%。

八、链球菌属

新命名的链球菌(streptococcus)新种是前庭链球菌(S. Vestibularis)、高登链球菌(S. gordonii)和嵴链球菌(S. crista)，属口腔链球菌群。

（一）前庭链球菌

Whiley R.A和Hardie J.M 1988年。

Ves. tib. u. lar' is，拉丁语名词Vestibulum口腔入口——前庭。分离自人口腔粘膜及前庭部位。

革兰阳性兼性厌氧球菌，菌细胞直径约1μm、链状排列。在MS琼脂表面的厌氧培养物（72小时）形成：直径2～3mm、无光泽、脐状、边缘呈波浪形的暗蓝色菌落。需氧培养形成直径1～2mm、光泽、凸起、边缘整齐的暗蓝色菌落。所有菌落在马血琼脂上可见α-溶血。

生化特性及与其他绿色链球菌的鉴别见表。DNA的G+C含量是38～40mol%。

（二）高登链球菌

Kilian M 等1989年。

gor. go. nii，现代拉丁语名词所有格，gorgonii是以英国细菌学家Gordon M.H的名字命名。原为血链球菌血清Ⅱ型。分离自人口腔和咽部。

革兰阳性球菌。肉汤培养物细胞为短链状排列。无芽胞、无动力。细胞壁成分是甘油磷壁酸和鼠李糖。肽聚糖类型是Lys Ala。

需氧和兼性厌氧菌。在血琼脂上产生α-溶血，在巧克力琼脂上产生绿色环。高登链球菌不产生触酶，有3个生物型，其生化、生理和血清学特性见表8-4-6与血链球菌的主要区别是缺乏IgA_1蛋白酶。

DNA的G+C含量是40～43mol%。

表8-4-6 高登氏链球菌的鉴别特性

特 性	血链球菌（生物型）				高登氏球菌（生物型）			口腔链球菌	轻链球菌（生物型）		唾液链球菌	咽峡炎链球菌	变链球菌
	1	2	3	4	1	2	3		1	2			
水解：精氨酸	+	+	+	+	+	+	+	−	−	+	−	+	−
七叶苷	+	−	+	+	+	+	+	−	−	−	+	+	+
细胞外多糖	+	+	+	+	+	+	d	d	−	−	+	−	+
三羟基丁酮(VP)	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	d	d	+
从……产酸：													
苦杏仁苷	−	−	−	d	+	+	+	−	−	−	+	d	d
熊果苷	d	+	+	+	+	+	+	−	−	−	+	+	+
密二糖	+	−	d	−	+	−	−	$+^{W}$	d	+	−	d	+
菊粉	+	+	+	d	+	d	+	−	−	−	d	−	+
甘露醇	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	d
山梨醇	−	−	d	−	−	−	−	−	−	d	−	−	+
棉子糖	+	−	d	−	+	−	−	d	d	+	−	d	+
酸性磷酸酶	−	−	−	−	+	+	+	+	−	+	−	d	−
碱性磷酸酶	−	−	−	−	+	+	+	−	−	−	−	−	−
IgA1蛋白酶	+	+	+	+	−	−	−	+	d	−	−	−	−
神经氨酸苷酶	−	−	−	−	−	−	−	+	d	−	−	−	−

（三）嵴链球菌（streptococcus crista）

Handley P et al 1991 年。

cris' ta 拉丁语名词 Crista 嵴，分离自人的咽部及口腔。革兰阳性球菌，直径约 1μm，链状排列。兼性厌氧。在血琼脂平皿上形成直径 1～2mm、灰白色、光泽、边缘整齐的菌落，产生 α-溶血。不产生触酶。在含蔗糖的培养基中产生葡聚糖不定。从熊果苷、麦芽糖、海藻糖和 N-乙酰氨基葡糖产酸。不从苦杏仁苷、阿拉伯糖、菊粉、山梨醇、甘露醇、密二糖、松三糖、棉子糖、鼠李糖、核糖、山梨糖、木糖醇产酸。水解精氨酸，不水解七叶苷和尿素。产生 H_2O_2。产生 β-N-乙酰半乳糖苷酶、β-N-乙酰葡糖苷酶和 α-L-黑角藻糖苷酶。DNA 的G+C含量是 42.6～32.2mol%。

九、口腔金氏菌

Dewhirst F.E 等 1993 年。

从人牙周的牙菌斑分离的金氏菌属（Kingella）新种被命名为口腔金氏菌（Kingella orale）。

O.ra' le 拉丁语形容词 Orale 意口腔。

表 8-4-7　口腔金氏菌和其他相似菌种的鉴别特性

特性	口腔金氏菌	金氏金氏菌	反硝化奈瑟菌	延长奈瑟菌	反硝化金菌	溶蚀艾肯菌
细胞形态	杆菌	杆菌	杆菌 杆菌	杆菌	杆菌	
β-溶血	－	＋	－	－	－	－
触酶	－	－	＋	－	－	－
发酵…产酸：						
葡萄糖	＋ W	＋	＋	－	＋	－
麦芽糖	－	＋	－	－	－	－
果糖	－	－	＋	－	－	－
蔗糖	－	－	＋	－	－	－
还原硝酸盐	－	－	－	－	＋	＋
还原亚硝酸盐	－	－	＋	＋	＋	－
赖氨酸脱羧酶	－	－	－	－	－	＋
鸟氨酸脱羧酶	－	－	－	－	－	＋
碱性磷酸酶	＋	＋	－	－	－	－
还原刃天青	－	V	＋	＋	＋	V
脯氨酸氨肽酶	－	－	－	＋	＋	＋
DNA 的 G＋C 含量（mol%）	56－58	47	56	53	54－57	56－58

革兰阴性杆菌或球杆菌，但可耐受革兰脱色作用。菌细胞大小为 0.6～0.7μm×1～3μm，末端圆形，成对或短链排列。单根菌毛可长达 10μm。无芽胞、无鞭毛（但可见震颤样的动力）。需氧或兼性厌氧生长。在补充 Hemin（5mg/L）和维生素 K_1（0.5mg/L）的羊血琼脂上生长。在 Mac Con-Key 琼脂上不生长。菌落是圆形、边缘略不规则，扁或脐状，可见颗粒周边。菌落可侵蚀琼脂表面。

氧化酶阳性，触酶阴性，不还原硝酸盐或亚硝酸盐。不产生吲哚、脲酶、赖氨酸脱羧酶、鸟氨酸脱羧酶。不水解七叶苷。从葡萄糖产生弱酸。不发酵乳糖、麦芽糖、甘露醇、蔗糖和木糖。DNA 的 G+C 含量是 56～58mol%（表 8-4-7）。

十、密螺旋体属

从牙周病损部位分离的密螺旋体（Treponema）新种是嗜麦芽糖密螺旋体（T.maltophilum）和中间密螺旋体（T.medium）。

（一）嗜麦芽糖密螺旋体

WYSS C 等 1996 年。

ma.to' phil.um，现代拉丁语名词 maltosum 麦芽糖，希腊语形容词 Philos 喜欢，嗜好，现代拉丁语形容词 maltophilum 嗜好麦芽糖。

革兰阴性的螺旋形细胞，长约 5μm，宽 0.2μm、波长 0.7μm、变幅 0.3μm。两根周鞭毛具活动性。专性厌氧，在 OMTZ-Pat 琼脂糖培养基穿刺培养 5 天可形成直径 3mm、扩散于琼脂下的白色菌落。大多数菌株生长要求碳水化合物，如 D-阿拉伯糖、D-麦芽糖、L-墨角藻糖、L-鼠李糖、D-核糖、D-蔗糖或海藻糖。不产生触酶。API ZYM 试验。所有菌株均显示碱性（或酸性）磷酸酶、α-葡糖苷酶、C_4 酯酶、C_8 酯酶和苯酚磷酸水解酶活性。所有菌株耐受利福平（1ml/L）。

从牙周病患者的龈下菌斑中检出。与其他可培养密螺旋体的鉴别可通过 SDS-PAGE 检测蛋白及抗原类型。

（二）中间密螺旋体

Umemoto　T 等 1997 年。

medium，拉丁语形容词意中等、中间，指该菌细胞大小。

革兰阴性螺旋形细胞，长 5～16μm，宽 0.2～

0.3μm，5～7根周鞭毛，专性厌氧的可动菌。琼脂表面形成白色半透明的菌落。

该菌发酵葡萄糖、果糖、麦芽糖、甘露糖、半乳糖、蔗糖、核糖、海藻糖、水杨素和棉子糖；水解七叶苷…马尿酸盐等，产生 H_2S 和氨。在 TYGVS（含 0.1%葡萄糖）培养基中主要酸产物是乙酸和 n-丁酸和痕迹量的 n-戊酸。分离自成人牙周炎患者的牙菌斑。

（肖晓蓉 郭 斌）

第五章　口腔义齿修复的生态学

义齿修复是人类牙丧失后恢复咀嚼功能的有效方法，修复材料及方式的发展与科技发展密切相关。义齿修复材料主要有树脂类，金属类，瓷类。修复方式主要有可摘义齿，固定义齿，种植义齿等。戴用义齿后出现的龋坏，牙周病等早已被口腔医生了解，对义齿修复中的生态学问题，在近年逐渐受到重视。特别是牙周病、龋病发病机制和微生物定植条件及机制的深入研究，对促进义齿修复的生态学研究有积极影响。在这新的边缘学科研究领域中还有许多空白之处，通过研究以期获得符合口腔生态学要求的修复材料及修复方式，解决义齿修复后出现的继发龋坏及牙周病等疾患。

第一节　义齿修复材料与口腔微生物

口腔生态系是一个多生态体系，其中微生物生态体系与口腔常见疾病密切相关。在人的不同时期，微生物生态体系存在一定差异，但处于一种动态平衡状态。牙丧失后，义齿修复材料的种类、性质、表面性状以及义齿修复方式会改变口腔环境，同时义齿修复材料及修复方式与微生物的生长、繁殖、定植有密切关系，从而影响微生物体系的平衡，目前尚无评价修复材料及方式的生态学标准。

一、义齿修复材料与微生物的生长繁殖

修复材料的组成成分、内部结构、密度、表面性状、耐腐蚀性、耐溶解性、生物降解性、生物相容性，生物毒性等对微生物的生长繁殖均有一定的影响，以组成成分，耐腐蚀性，耐溶解性，生物降解性影响较大。

（一）树脂类材料

树脂材料是60年代初才开发的口腔修复材料，是一种比较理想的修复材料，因其固化方式不同可分为：化学固化型、热固化型、光固化型、微波固化型、塑固化型等数类材料，可用于义齿修复中人工牙及基托部分的制作，其主要成分是聚合粉和单体，固化方式不同是由于加人不同的引发剂等。树脂材料具有良好的耐腐蚀性和耐溶解性，生物降解性较差，成分中的聚合粉为大分子量的有机材料。树脂类材料在弱酸、中性、弱碱性环境中具有较好的化学性能，对非氧化性酸、盐类溶液、水都有良好的耐腐蚀性，对细菌的生长环境影响较小。单体是一种有刺激作用和毒性作用的成分，当其与聚合粉完全固化后，刺激作用和毒性作用消失。树脂材料固化后残余单体的缓慢释放对微生物生长有抑制作用。就残余单体量而言，热固化型较化学固化型和可见光固化型少。其顺序为湿热型＜急热型＜可见光固化型＜化学固化型。

（二）金属类材料

义齿修复用金属材料种类较多，主要用于冠、桥、嵌体以及活动修复中的固位体、基托、支托、连接体等。对微生物生长繁殖影响较大的金属成分如Zn，Sn，Cu，Al，Fe，Mo等有抑制细菌生长繁殖的作用。每种金属成分抑制细菌生长的机制不同。主要通过细菌吸收金属离子，在细菌体内干扰细菌酶系统的某一个或几个环节，抑制细菌生长繁殖。另外，细菌体外的金属离子可与一些带负电荷的成分（包括细菌需利用部分）结合形成络合物，阻止细菌对这些成分的利用。有些金属成分能破坏细菌蛋白质的外形，如：锌能抑制变形链球菌，血液链球菌，唾液链球菌，放线菌的生长。锌离子的抑菌作用可能是由于醛缩酵解酶及甘油脱氢酶中巯醇基团的氧化所致，也可能是由于锌离子代替了激发酶活性所需的镁离子所致。另外，锌能破坏细菌蛋白质外形。锌离子可与氢离子或柠檬酸盐等形成复合离子或络合物，阻止细菌对氯离子或柠檬酸盐的利用。

口腔义齿修复所采用的金属常为合金，合金的性能与单一金属或金属离子不同。但合金的腐蚀、溶解可释放出金属离子。张彩霞等对6种常用合金作电化学腐蚀研究显示：每秒钟释放的离子数以铝

钒钛合金最少。释放的离子越多说明该种材料抗腐蚀性越差。释放出的金属离子成为细菌生长繁殖潜在影响因素。

（三）瓷类材料

瓷类材料具有较高的密度，具有很高的抗腐蚀性和抗溶解性，材料表面也无电荷集中区，对微生物生长环境无不良影响，同时也不易使微生物生长环境中的成分在其表面聚集，影响微生物对这些物质的利用，故一般对微生物的生长是无影响的。

（四）种植体材料

生物材料作为一种异体物质植入口内使局部微生境发生改变，这是否会影响口腔微生物的种类、数量及微生物间的相互关系，也就是能否维持口腔微生态平衡是值得研究的。但对此不同学者的研究结果相差甚远。Elagli，Joshi 分别研究钛材料及钛种植体对口腔常见细菌影响的研究结果均显示纯钛，氧化钛对各细菌均无抑制作用。而 Berry，Bdgergon，王珏等国内外学者的研究却表明，在 Ti、Cr、Co、Al、Fe、Au、V 等种植体常用金属材料中钛的抑菌作用较强，仅次于金而居第二位；钛表面选择性吸附唾液蛋白形成获得性膜后，与釉质相比对血链球菌等的粘附有抑制作用。这些作者对造成抑菌作用的可能原因作了一些推测如金属表面氧化膜中氧分子向外扩散厌氧环境被破坏；金属离子对细菌的毒性作用，抑制其生长所需的酶；造成了低 pH 环境等。因此生物材料对于细菌的作用尚待进一步研究，而严格的实验设计和实验条件的标准化控制是研究者们应当注意的。至于生物材料有抑菌作用是否就一定是理想的呢？此问题或许难以简单回答“是”或“非”，因为抑菌虽然有利于组织界面的形成，但正常的微生物群落是健康口腔环境的组成部分之一，在维护口腔组织健康上发挥着其独特作用，有抑菌作用必然会影响种植体周正常微生态生境的构成，因而未必有利于种植体周组织健康。

二、微生物在修复材料表面的定植

微生物在口腔内的定植机制，目前尚不清楚，有各种假说，以“粘附素-受体”学说最为人们接受。细菌对于材料表面的粘附定植是其进而发挥致病性的首要步骤和关键。而这一过程是一个非常特异和复杂的过程。有关微生物在修复材料表面的定植机制，尚无人研究，以“粘附素-受体”学说为基础进行有关方面的研究很有必要，以此考虑材料表面的结构，避免单一“受体”在材料表面出现，防止单一细菌的集中定植，保证修复后口腔微生态的平衡是非常重要的。

目前较合理的假想为 4 个阶段：①向基质表面的移动（transport）；②初期粘附（initial adhesion）；③附着（attachment）；④定植（colonization）。特异性结合是大多数细菌选择性粘附定殖的结构基础。体液生境的理化性质复杂，口腔环境更是如此。唾液组分多样，性质各异，并有在基质表面形成获得性膜介导细菌粘附致病的作用。影响微生物在材料表面定植的因素很多，材料表面的粗糙度，电热电位，材料的抗腐蚀性，抗溶解性等等。一般来说，材料表面越粗糙，微生物越易在其表面定植。电势电位的高低对定植细菌的种类影响较大，电势电位高，需氧菌定植几率较大；低则厌氧菌定植几率较大。

材料的抗腐蚀性，抗溶解性越差，其表面定植的微生物可随材料的腐蚀，溶解而脱离。同时，腐蚀、溶解的材料可影响微生物生长环境，影响微生物的量，间接影响微生物在材料表面的定植。Edgerton，Kohavi 等的研究表明无论是对于钛粉粒材料或是钛种植体表面都可发生唾液的选择性吸附作用，并且以 18～70kD 的唾液大分子为主，如淀粉酶，SIgA，高分子量粘蛋白及富脯蛋白（PRPs）等，而微生物学研究早已证实淀粉酶、PRPs、粘蛋白等就是许多细菌表面的“粘结素”（adhesin）在基质表面结合的受体（ligand），生物材料对不同唾液蛋白的选择性吸附行为，以及材料表面的物理特性，可使微生物粘附种类和数量受到不同影响；而细菌间的相互作用能够保护细菌在相对稳定的生境中繁殖代谢，免受体内抗菌因子及免疫系统的影响。

三、修复材料与口腔微生态平衡

好的义齿修复材料因具有良好的生态学性能，对口腔微生物生长及定植无影响，使口腔微生态系在修复后仍保持健康平衡状态，防止微生态失衡出现新的疾患。要求材料对微生物生长具有惰性，不能对某些微生物具有促进或抑制生长的作用。在此

方面材料的抗腐蚀性，抗溶解性和非微生物利用性非常重要，否则可引起某些微生物的增加，而拮抗另一些微生物，使口腔微生态失衡。微生物在材料表面的有效定植，是微生物成为固有菌群的先决条件。由此可见，义齿修复材料对一些微生物生长以及定植的影响，可改变口腔微生态平衡，因此要求修复材料对口腔微生物应具有"均一性"，即对所有微生物的生长、定植均"一视同仁"，避免因修复材料引起口腔微生态改变造成修复后并发症。

第二节　可摘局部义齿修复对口腔生态环境的影响

一、对牙菌斑形成的影响

为了研究可摘局部义齿与龋病、牙周病的关系，不少学者探讨了可摘局部义齿与菌斑形成的关系。若可摘局部义齿能增加菌斑的形成，则可推断可摘局部义齿有引发余留牙龋坏及牙周病的作用。临床研究发现，戴用可摘局部义齿后，余留牙上的菌斑量增加，而且菌斑的量呈持续性增加，发现菌斑主要沉积在与卡环和基托接触的牙面上。基牙上的菌斑是沿卡环臂开始形成的，并从卡环与基牙接触处向外扩散，沉积于卡环和龈缘之间的区域。Addy和Bates研究了三种设计类型的可摘局部义齿与余留牙上菌斑形成的关系。这三种类型的义齿均为肯尼迪（Kennedy）Ⅰ、Ⅱ类义齿，下颌义齿为第三舌杆、舌板连接，上颌义齿的连接体不覆盖龈缘。结果发现，患者戴用这三种类型义齿后，余留牙上的菌斑沉积均增加，菌斑的增加与义齿在口腔内的存在有直接的关系，与义齿是否覆盖余留牙的舌面及覆盖的程度无关。Ghamrawy的研究也发现，患者戴用可摘局部义齿后，按过去早晚刷牙的习惯来清洁口腔，菌斑指数仍高达2.15～5之间，即使用特殊牙刷清洁口腔，菌斑指数仍很高。由此可见，可摘局部义齿具有增加余留牙菌斑沉积的作用。Bergman等通过10年的研究指出，可摘局部义齿可能会增加菌斑在牙面上的附着，从而增加了龈炎、牙周炎和龋病的发生。

一些学者认为，可摘局部义齿有增加菌斑形成的作用。获得性膜对细菌附着具有重要作用。一旦牙面上有获得性膜形成，很快就有微生物附着，唾液中的糖蛋白在牙面上沉淀以后，形成获得性膜，虽然有人认为获得性膜具有保护牙齿免受外界物质侵袭的作用，但这种作用究竟有多少，则值得怀疑，并认为只有容易被唾液冲刷的地方，或者口腔卫生措施易达到的地方，获得性膜才起到保护牙齿的作用。相反，不容易被唾液冲到的地方，获得性膜却为牙菌斑的形成提供了有利条件，唾液的流动对余留牙及口腔软组织表面具有冲洗作用，可冲洗掉滞留在牙表面上及龈缘附近的食物残渣、细菌，同时，对酸可起到缓冲作用。因此，足量的唾液流动可阻止龋坏和牙周病的发生，当可摘局部义齿戴入口腔内时，因其体积大，结构复杂，将妨碍舌及口腔软组织在咀嚼过程中对牙齿的自洁能力，导致在义齿和余留牙之间产生新的滞留区。义齿使唾液流速减慢，局部流量减少，使唾液的冲洗及缓冲作用减弱，这就为细菌附着创造了条件。同时，还为附着在牙表面上的细菌带来了营养物质，对菌斑的形成、成熟及代谢起到了促进作用。由此可见，可摘局部义齿有增加菌斑的附着作用，为余留牙的龋坏、牙周病的发生提供了适宜的环境。

二、与龋病、牙周病的关系

设计可摘局部义齿的原则应是保护余留牙及口腔健康组织，而不是只注意修复失牙的功能，这是口腔修复医师应遵循的基本原则。

虽然可摘局部义齿制作简便，费用低，适用范围广，是目前牙列缺损的主要修复方法之一。但临床发现，戴用可摘局部义齿后，余留牙常出现新的龋坏及牙周病变，这些病变与可摘局部义齿之间的关系，一直是人们研究的课题。

口腔内的变形链球菌、乳酸杆菌和放线菌被认为是最值得注意的几种致龋菌。变形链球菌对牙面和义齿基托表面具有特殊的亲和力，当其附着在牙釉质的光滑面时，可使周围环境酸化，造成釉质中钙、磷离子的丧失。这样，又为附着力差的乳酸杆菌提供了适宜的条件。因此，有学者认为牙光滑面的龋主要由变形链球菌所致，不过，目前还未能确定每种细菌的特殊作用。

可摘局部义齿是否与致龋菌增生有关，不少学者进行了临床研究，结果发现，患者戴可摘局部义齿后，唾液中的变形链球菌、乳酸杆菌明显地迅速增加。但也有研究发现，戴可摘局部义齿1个月和

1 年后，唾液中乳酸杆菌未明显增加。

Mihalow 和 Tinanoff 研究了可摘局部义齿对唾液中变形链球菌水平的影响。比较了患者戴用义齿支架为钴铬合金制作，基托及人工牙为塑胶制作，可摘局部义齿前后，唾液中变形链球菌水平的变化，结果发现，戴用可摘局部义齿后，患者唾液总的菌落形成单位中变形链球菌明显增加，并认为造成唾液中变形链球菌明显增加的原因可能与以下因素有关：①患者戴义齿后每毫升唾液中变形链球菌高于 105CFU/ml；②义齿影响了口腔的生理自洁作用，卡环、殆支托和基托与余留牙接触的部位形成了新的菌斑滞留区，为变形链球菌的附着、生长、繁殖提供了条件。由于戴义齿后，致龋菌数量的增加，以及患者唾液抑制龋坏能力下降，常造成余留牙龋坏的发生。

Ghamrawy 研究了可摘局部义齿对基牙上菌斑细菌组成变化的影响，在作临床实验之前，使基牙牙龈达到健康标准，分别在 2、4、7、9、11 和 14 天收集基牙颊面（与卡环固位臂接触）和邻面（与小连接体接触）上的菌斑，采用涂片法，根据细菌的形态在显微镜下记录了菌斑中细菌的变化，结果发现，患者不管戴不戴义齿，在实验的开始阶段，细菌的数量是相当低的。随着时间的延长，细菌主要由球菌和短杆菌组成，仅含少量的梭形菌和螺旋体，到第 4 天，出现丝状菌，第 7 天出现螺旋体，所占的比例超过 1%，第 9～11 天，有各种不同细菌增生，形成繁杂的菌丛。梭形杆菌、丝状菌的增生趋于稳定，但螺旋体的增生呈持续增加，戴义齿比未戴义齿时增加的数量大。由于该研究者仅计数了与菌斑生长初期有关的几种菌种，并未观察长期戴用可摘局部义齿基牙上菌斑细菌的变化，可摘局部义齿是否促进螺旋体数目的持续增生，以及是否促进与牙周病有关的其他细菌的生长，尚须进一步研究。

牙周病的发生，细菌和牙菌斑也具有很重要的作用。一般认为，与牙周病有关的细菌有革兰阴性菌，如产黑色素拟杆菌，梭形杆菌，放线菌及螺旋体等。有临床研究证明，龈组织健康时，菌斑仅含少量的球菌、杆菌及一些脱落上皮细胞，无螺旋体的存在。

另一些学者则持反对意见，Pannio 检查了 5028 人的患龋率，发现戴可摘局部义齿者与未戴义齿者之间无统计学差异，并认为，可摘局部义齿与龋坏的增加无关，Chanddler 等进行对比研究也发现，戴可摘局部义齿者与未戴义齿者余留牙龋坏情况、牙周袋深度、牙松动度的改变及基牙牙槽骨丧失之间均无明显差异，并认为被可摘局部义齿覆盖的龈组织发炎是由于患者口腔卫生差所致，尚无直接证据表明龈炎的加重与戴可摘局部义齿有关。

三、戴用全口义齿对口腔微生态平衡的影响

当牙萌出后，口腔环境改变，与牙体硬组织附着有关的细菌开始定居。当牙丧失后，这些细菌相对减少，拔除全部牙齿，制作全口义齿均可影响口腔微生物的种类和数量。Shklair 等指出，无牙颌者乳杆菌和酵母菌基本消失，唾液链球菌增加，戴用义齿后 2 周，链球菌仍维持高水平，乳杆菌和酵母菌逐渐回升，但维持低水平，3～5 周后乳杆菌和酵母菌增加，链球菌降至拔牙前水平，取出义齿后 2 天，唾液中不能再检测到变形链球菌和血链菌，但唾液链球菌不受影响。恢复戴用义齿 2～4 天又可再次检出血链球菌及变形链球菌。张铭翔等对全口义齿患者口腔环境变化进行研究，认为全口牙缺失可导致唾液腺分泌功能下降，义齿修复一段时间后，唾液分泌功能可出现适应性改变。

戴用可摘局部义齿，尤其是戴用上颌全口义齿后，常发生义齿性口炎，Lehner 和 Budtz Jorgensen 用免疫学方法研究发现，白色念珠菌是 Newton Ⅱ、Ⅲ型义齿性口炎的主要病因，Catalan 等用扫描电镜研究义齿性口炎患者和非义齿性口炎患者的义齿菌斑和微生物特征发现，义齿性口炎患者的菌斑较厚，并含有酵母菌，而非义齿性口炎患者的义齿菌斑较薄且不含酵母菌。义齿性口炎是因戴用活动义齿导致口腔微生态失衡而发生的病变之一。

四、戴用可摘局部义齿中的生态防治观点

由于戴用可摘局部义齿后可引起口腔微生态失调，从而导致多种口腔病变的发生，所以防治工作变得越来越重要。生态防治包括环境、宿主、微生物群三个方面。在生态方面应清除引起或保持生态失衡的病理状态，去除或缓解异常的解剖结构；在宿主方面应通过免疫作用，营养和体育锻炼来提高

宿主的适应性。保持生态平稳，减少疾病的发生；在微生物群方面应提高定植抵抗力（colonization resistance），即是宿主对致病菌和潜在致病菌在正常微生物群中定居和繁殖的阻抗力或抵抗力。具体来说，只要医生和患者都真正理解了可摘局部义齿与龋病、牙周病的关系及致病原因，在设计、制作可摘局部义齿过程中，医生能充分考虑如何减少或避免义齿引发龋病、牙周病的因素；患者能充分合作，按医嘱使用义齿，维持和保持义齿及口腔卫生，控制或减少菌斑的形成，患者戴用可摘局部义齿后，可使龋病、牙周病等的发病率降至最低水平。

防治措施：

（一）修复前的口腔准备

1. 对已保留的余留牙进行洁治，若已存在龈炎、牙周炎应作牙周治疗，使其恢复至健康水平。

2. 保持口腔卫生，防止菌斑形成　在修复前，应帮助患者理解保持口腔及托牙卫生的重要意义，要求患者养成每天刷牙二次或者餐后刷牙的习惯，特别应注意与可摘局部义齿接触的牙齿的清洁卫生，建议使用含氟牙膏。

（二）设计、制作可摘局部义齿中应注意的问题

1. 可摘局部义齿结构尽可能简单，卡环、支托、连接体、基托都不同程度影响生理性自洁作用，应尽可能简化设计，减少不必要的部件、结构。

2. 义齿各部件应高度抛光。

3. 注意义齿基托，连接体与余留牙龈缘的位置关系。有以下三种：①完全覆盖龈缘，且靠龈缘的基托组织面不作缓冲；②完全覆盖龈缘，靠龈缘的基托组织面作适当缓冲，使基托组织面不与龈组织接触；③离开龈缘。

为了保持余留牙牙周的健康，在不影响其强度和口腔功能及舒适的前提下，基托连接体应尽可能远离龈缘。

（三）患者应定期接受复查

由于戴用可摘局部义齿增加了患者保持口腔卫生的难度，在戴义齿的初期，虽然大多数患者能保持良好的口腔卫生，但随着时间的延长，其口腔卫生逐渐变差，针对此种情况，患者应定期复查、治疗、修改，不仅能长期保持义齿的功能，而且可以预防余留牙或口腔组织的病变。

另外，应用氟化物控释系统防龋已受到关注，将氟化物控释系统嵌于 RPDs 基托或活动矫治器上，以促进因戴用 RPDs 所致基牙早期龋损发生再矿化而恢复正常。

对义齿性口炎的治疗，目前还没有很好的方法。Fouche 等用念珠菌抗体治疗义齿性口炎，结果表明，当抗体浓度达到一定水平时，可以治愈 NewtonⅡ、Ⅲ型义齿性口炎，但对 NewtonⅠ型口炎无效。Walker 等研究发现，从人类初乳中提取的 SIgA 可阻止白色念珠菌对人类口腔上皮的吸附，防止义齿口炎的发生。

总之，对可摘局部义齿所引起的口腔疾病，最佳的防治方法应为生态防治法。

第三节　固定义齿对口腔生态环境的影响

一、牙体预备对细菌定植的影响

牙体预备是修复过程中，尤其是固定修复中一个重要环节。机械切削，使与牙釉质结构、成分不相同的牙本质与口腔环境相接触，为细菌提供了新的定植表面。在切削过程中，牙体表面会发生一定的温度变化，但其温度差与口腔内细菌最适温差（7～10℃）相比较小。因而推测牙体预备过程中温度变化不会影响细菌定植。而冷却水、气对龈沟区具有强有力的机械清洗作用，对龈沟液具有稀释作用，成为改变龈沟液质、量的局部因素，从而影响局部区域细菌定植。周皓等临床涂片结果示，烤瓷桩冠牙体预备可引起龈沟内菌丛发生反应性变化，随着时间的延长，可逐步恢复至修复前的生态水平。这可能是由于口腔自身调节功能发挥作用的缘故。但有研究认为牙体预备后龈沟内细菌变化与制备前无统计学差异。由于二者测试方法、取样时间及试验条件不同，缺乏可比性。此外，相关的文献报道很少。

二、修复体戴入对细菌定植的影响

1. 修复材料对口腔细菌定植具有重要意义　各种材料的性质，如表面亲疏水性、导电导热

性、成分组成、表面结构等均不相同。有研究表明，亲水性表面较疏水性表面更利于菌斑停留。由于各种材料的介入，改变了口腔内细菌定植的受体表面，使得细菌重新选择适宜的位点定植。不同材料对口腔细菌的聚集能力存在差异：如烤瓷修复体表面菌斑少于天然牙及塑料牙；烤瓷冠与金属冠表面成熟菌斑中微生物聚集量也不相同。同一种材料介入口腔环境中，位于不同部位或其不同位置，聚集能力也有差异。在固定修复中，树脂冠和铸造金属全冠在后牙区的菌斑指数较高。固定修复体边缘聚集细菌的能力明显高于其他部位，尤以变形链球菌、乳酸杆菌的检出率明显升高。在研究中也有学者得出不同结论，Valdehaug 认为尽管修复牙较天然牙的菌斑指数为高，但二者菌量无明显差异。以上研究多只测定了菌斑指数或仅对个别菌做定性的检测，结果不完全一致，也未对龈沟内整个生态的组成及量的变化作测定。

2. 修复体的机械刺激和局部理化因素改变 修复体介入口腔环境后，由于边缘的形态、位置、表面粗糙度、边缘适合性等均会对局部环境造成一定的机械刺激，影响细菌的聚集。Jakob 比较了固定修复体三种边缘位置对局部区域的影响，发现位于龈下边缘处的，牙龈指数升高且袋加深；位于平齐龈缘及位于龈上的牙龈无炎症反应，其龈下菌丛与健康菌丛相近。Brader J D 对铸造金属全冠的患者进行了经常性的预防菌斑形成的处理，其龈下亦会出现牙周反应。可见在全冠的三种边缘位置中，尽管边缘位于龈下有利于美观，但其局部刺激作用亦强。

Sorensen J A 复习文献后发现，过度粗糙的金瓷修复体易于细菌滞留，并与牙周病变密切相关。这一观点已日渐为人们接受。然而 Kodis P T 对 4 种技术制作代环的金瓷修复体比较后，认为表面粗糙度虽影响细菌聚集，但不是决定性因素。

固定修复体边缘的适合程度也影响局部区域环境。Felton 等研究发现，修复体龈下边缘的不适合性与龈沟液流量、牙龈指数密切相关。而后二者又与龈沟菌丛变化相关。

3. 口腔修复与口腔常见疾病 口腔修复过程和修复体的介入会影响口腔局部环境，影响细菌定植，暂时或永久地改变口腔内菌丛及微生态平衡，从而影响口腔内软硬组织的健康。临床上常可见到因继发龋或牙周病变而宣告修复体失败的病例。在一些未发现明显病变的、使用修复体的患者身上，也可以见到龈沟液量增加、牙龈指数、菌斑指数升高等局部改变的现象。这使得人们开始重视口腔修复与口腔疾病、口腔内菌群平衡的关系。但由于修复步骤的繁冗、修复材料和形式多样以及个体的调节适应能力不同等多种因素并存，使研究较为困难。目前，定性、定量研究修复过程和修复体戴入后对局部区域内各种细菌的影响以及菌丛平衡的动态过程的报道还很少，还未能从微生态角度探讨口腔修复与口腔常见疾病，特别是固定修复后的并发症的微生物学变化。

第四节 种植义齿修复与口腔生态环境

近 20 多年来生物材料和人造器官越来越广泛地应用于医学领域，牙种植体就是其中进展其速的代表之一。牙种植体的应用使口腔修复医生的治疗策略发生了彻底的变化，并给常规义齿修复效果不佳的牙齿甚至牙列缺失患者提供了一种安全有效的选择。以 Branemark 系统为经典代表的骨整合种植体有着 15 年以上动物实验和研究作为坚实基础，其临床成功率报道大都在 90% 以上。但是种植失败的事例也同时存在，并给进一步推广应用种植修复提出新的挑战。对于失败原因除了以往所普遍考虑的种植体应力分布、材料性质、种植体设计、上部结构排列、外科技术等因素外，目前众多学者纷纷关注到造成种植体周感染的口腔微生物。一方面继发于力学创伤因素的细菌感染可以导致种植体的最终失败，而另一方面也存在着细菌在无力学因素参与下引起组织改变的可能性。种植体周炎则是对于种植体及其周围组织病理状态的统称。

一、种植体周的微生物学

口腔微生物与种植体周炎相关性的假说一经提出，便促使学者们透过现象在更深一层的水平上探究二者的关系。而成功及失败种植体周明显不同的微生物学表现相继报道，似乎早应是意料之中。

(一) 成功种植体周的微生物学表现

目前对于成功种植体的判断标准尚不统一，但一般应是行使生理功能至少达 6 个月以上仍保持稳

固，影像学检查无骨质大量吸收表现的种植体。Mombelli等人早在1988年便对新植人种植体进行了微生物学前瞻性研究，菌丛在种植体植人后不久即出现，光镜观察85%为G^+球菌，细菌培养结果80%以上是G^+兼性球菌，植人后6个月内未发现菌丛有显著改变，而植入2年后观察无牙𬌗患者18例全部成功的骨融合种植体周菌丛组成发现50%以上是兼性厌氧球菌，17%是兼性厌氧杆菌，G^-厌氧杆菌仅占7%。植人后第3、4、5年分别收集其中9例患者稳固种植体周标本，结果表明无明显的时间变化趋势，且相同患者不同部位的微生物群组成相似。以上结果为Claudine，Michael等人的研究报道所支持。不难看出成功种植体周龈下菌群均来自口腔正常菌群，并同健康牙周的龈下微生物构成相似。

Bower，Apse及Nakou等人从各自进一步的研究中发现，牙部分缺失患者种植体周菌群组成比随时间变化的程度要比无牙𬌗患者显著得多，且产黑色素杆菌、嗜碳酸细胞杆菌的比例相对较高，并与余留牙牙周菌斑构成相似。因而认为口腔余留牙牙周微生物群可作为“细菌库”（reservior），其内的微生物不断移位至新植入的种植体周。不难推知部分无牙𬌗患者余留牙微生物可能成为种植体局炎发病的危险因素。

（二）失败种植体周的微生物学表现

按照Moffert关于失败种植体有松动，叩诊浊音，种植体局骨质吸收的判断标准，Ludovico对13名患者19枚失败种植体周龈下菌斑进行了研究，结果出现，可培养菌中G^-杆菌占50%，其中具核梭杆菌（F.n）、牙龈紫质单胞菌（P.g）、中间普氏菌（P.i）最为多见，分别占10.4%、6.5%、8.5%，另外螺旋体占5.6%，梭形菌占8.3%。Mombelli比较研究同一患者口内健康和种植失败区龈下菌群构成，发现有显著差异，失败区标本培养发现，41%以上为G^-厌氧杆菌，兼性杆菌和梭形螺杆菌明显增高，并且均有较高比例的螺旋体存在。而成功区的微生物表现如前所述以兼性球菌为主，未发现螺旋体及P.g，P.i等G^-厌氧杆菌。可以看出失败种植体周龈下菌群构成与牙周病变部位的微生物表现相似，可动杆菌和螺旋体是牙周病活动期的优势菌种，P.g等G^-厌氧杆菌作为牙周病致病菌已为大多数学者所公认，这显然提示种植体周炎与其局部类似牙周病部位的微生物表现之间可能不仅是简单的现象对应关系，很可能也存在着内在因果关系。Leanhardt采用种植体周扎线诱导菌斑滞积建立了种植体周炎的动物研究模型，龈炎诱导阶段G^+球菌占11.7%，P.g，P.i分别达32.4%及21%；而种植体周炎阶段$G^+<1\%$，P.g，P.i各占25%。动物种植体周炎实验模型的成功建立不但有力说明了菌斑积滞可直接导致种植体周特异性微生物感染，同时也表明了种植体周病原与天然牙周病原存在一定差异，但变化趋势相似。

由于口腔内正常微生物的种类繁多，菌群组成的个体差异性较大，也给研究者们带来一定的困惑。Alcoforado等为研究种植体周炎的潜在致病菌，检查了18例不同设计类型的失败种植体的龈下菌群，其中6例有消化链球菌，5例有梭杆菌，6例有直形弯曲菌，4例有P.i，5例中发现大量大肠杆菌，5例中发现白色念珠菌，另外在有些失败种植体周发现了伴放线共生杆菌，嗜碳酸纤维菌等。可见种植体周炎局部菌群类型多样，混合菌致病的可能性较大。而且即使是失败种植体局部微生物也均来自正常菌群说明很可能同牙周病相似，也是条件菌致病。

二、口腔微生物在种植体周炎中的作用

微生物是牙局病的始动因子已为世人所公认，成功与失败种植体周菌群组成由G^+兼性球菌占绝对优势到G^-厌氧可动杆菌及螺旋体为主的转化趋势及口腔微生物到底在种植体周炎中起着什么样的作用？是否也存在着微生物致病的可能性？疑问的产生也推动了对种植体周炎发病机制的更深层水平的研究。

（一）组织细胞与细菌对植入种植体的生物反应

Gristina曾在其论述BCI发生机制的论著中提到了生物材料一经植入宿主体内，其种植环境中的组织细胞与细菌细胞对材料表面竞争性粘附的问题，由于组织细胞与细菌粘附有着相似的分子机制，因而对于组织细胞有着良好的生物相容性的生物材料同样也可能成为细菌粘附的最佳部位。

天然牙周有由角化龈沟上皮、非角化龈沟上皮

和结合上皮构成的牙龈，其下方有结缔组织中的胶原纤维束所支持，结缔组织同时还联系着牙骨质及其周围的牙槽骨，这些都是牙周组织对抗牙周致病性化学物质及微生物入侵的重要生物防御屏障。而骨融合种植体存在着种植体—上皮，种植体—骨及种植体—结缔组织三种界面，由于种植体颈部无骨质及纤维的长入，粘膜上皮细胞能否围绕种植体形成封闭的上皮袖口成为种植体成功骨整合的关键因素之一，这一上皮袖口是含多种微生物的口腔环境与粘膜下无菌生物组织环境间的界限，也是唯一对抗微生物入侵定植妨碍骨整合形成的屏障。Adell对95名3年种植体周龈结合情况的研究结果表明，有良好上皮袖口封闭形成时，龈沟内球菌、非可动菌占绝对优势，并且无螺旋体。

因此种植体植入体内后良好的组织细胞生物反应的产生是对抗微生物反应的关键。但勿庸置疑的是，微生物对于生物材料表面有着至少是与组织细胞相似的反应能力，存在细胞和细菌细胞对材料表面竞争性粘附的问题。从这一点而言，具有骨引导(osteogenesis)能力的生物材料比生物惰性材料更有利于发生良好的生物反应。

(二) 细菌对种植体表面及其周围组织的影响

由于细菌并非仅是简单粘附于种植体表面，细菌在定植部位进行生长繁殖，新陈代谢等生物活动，同时产生不同的代谢物质如乳酸，H_2S，吲哚等数十种产物，J.Geis发现在含H_2S或乳酸的唾液中，种植体材料的腐蚀率加快。国内宋应亮用色度计评价远缘链球菌g型对铸钛等金属材料失泽的影响，结果表明远缘链球菌g型可引起铸钛失泽变化，由此可见，微生物对种植材料表面有生物学腐蚀作用，可能导致口腔金属异味，种植体机械强度下降而致断裂等。所以口腔微生物循环代谢产物与种植材料表面结构的交互反应问题应引起足够的重视。

目前关于种植体周微生物学的研究多停留在显微镜观察及细菌培养研究菌斑总体生长成熟的方式及总量的检测水平上。这与探索微生物对于种植体周组织的作用机制有着较大差距。近来Nelson等人进行了旨在评价P.g及E.c所产生的LPS（脂多糖）对于表面粗糙度不同的纯钛及钛-6铝-4钒合金的亲和力的研究，这可谓是前进了一大步。他们的研究结果表明质软而表面粗糙的纯钛与LPS亲和力最强，因而建议使用质硬而光滑的种植材料有益于减少LPS的粘附量。由于LPS是P.g等G^-细菌的产物，也是其破坏上皮袖口及机体防御机制的主要毒素之一，因此LPS等毒素对于钛等生物材料的高亲和性必然会对种植体周组织造成不良影响，最终导致种植体周感染，附着龈袖口上皮分离，深种植体周袋形成直至种植体松动脱落的严重后果。

三、种植体周炎的预防和治疗

从微生物在种植体周炎发生中的作用就不难看出，除了种植体机械力学方面的合理设计外，在患者选择，种植体及其上部结构的设计，外科手术操作等各个环节上也均应考虑到微生物效应，有牙周病史甚至活动性牙周炎的患者在目前的种植技术水平下应当是不宜作为纳入治疗的对象；种植体材料，表面拓朴形态，上部结构设计都应以防止菌斑滞积，利于菌斑控制措施的行为原则；至于外科操作的严格灭菌，术前预防性应用抗生素等都是保证种植成功，防止种植体周炎发生的重要措施，另外医患双方的良好配合，种植后定期复诊，进行维持洁治也是至关重要的。

预防是最好的治疗，但是对于已经发生的种植体周炎来说，正如其他BCI一样，治疗起来有一定的难度。近来牙周病治疗学的发展，对于与牙周炎有着相似病因及临床表现的种植体周炎的治疗起了极大推动作用。首先，对病变种植体局部的洁、刮治进行菌斑控制是种植体周炎治疗的基础措施，应当注意的是洁治措施不应损害种植体表面拓朴形态；洁、刮治后种植体表面用枸橼酸或四环素盐酸溶液进行生物处理可以促进龈上皮的新附着形成；抗生素治疗对于炎症情况可有改善作用，Mombelli和Lang对9例种植体周炎患者进行了抗菌治疗效果的检测研究，局部用0.12%洗必泰冲洗，并系统应用抗厌氧菌药物甲硝唑（metronidazole，灭滴灵）1000mg，每天一次，共10天，或四环素（tetracyclines）250 mg，每天4次，共10天。治疗后种植体周袋深度较治疗前明显变浅，微生物学参数也表明细菌数量及质量迅速发生变化，直至稳定于正常菌群水平。但是抗菌治疗的有效性并不代表滥用抗生素有益于种植体周炎的治疗，只有确定了微生物为致病原并配合抗生素药敏试验，有针对性的

选择应用抗生素才为明智之举

对于Moffet曾预言难以保守治疗的“失败种植体”，近年来也有了治愈、保留种植体的希望。采用膜诱导组织再生术进行的动物实验及人体的治疗研究相继指出，多数情况下有种植体周新骨形成，种植体周炎的临床症状减轻，从而挽救了一些种植体免于拔除，甚至还有治愈后种植体担当固定义齿基牙的病例报道，这无疑是让人欢欣的，但有些学者的类似研究却未得到理想效果，这说明病变种植体周组织再生的困难性，以及该治疗技术尚未成熟完善。但无论如何GTR或GBR仍给人们治疗病变种植体周的骨缺损问题带来了希望。另有学者尝试用GTR联合冰冻骨、生长因子、羟磷灰石、骨形成蛋白等移植治疗方案，也获得一些较满意的疗效。

近年来对种植体周的微生物学研究成果为人们深入了解口腔微生物在种植体周炎发病中的作用提供重要的信息。综合起来主要有以下几点：

1. 基础实验的体内外研究证实，口内微生物及其代谢产物对种植体有特异亲和力；

2. 存在良好龈上皮袖口的种植体由于阻止了细菌入侵而无种植体周炎发生，而上皮袖口封闭一旦受损即会导致种植体周炎发生；

3. 在种植体周炎局部可检出大量G⁻可动厌氧菌及螺旋体等牙周致病菌；

4. 种植体周炎患者经局部或全身抗生素治疗后，炎症情况可得以改善甚至完全治愈；

5. 在动物模型上人为造成的菌斑滞积可以诱发与种植体周炎相似的病变。

由这些研究成果可以认为，种植体周炎是一种发生在特殊部位的、与口腔微生物特异性相关的疾病过程。种植体周微生态方面的研究对于掌握微生物感染致病规律，严格控制种植体周菌斑附着水平，提高种植体的成功率，延长种植体存留时间具有重要意义。

（高　宁　胡　涛）

第六章　口腔疾病的生态防治

口腔生态防治是指用生态学方法，从群体防治的角度研究口腔疾病的整体防治方法、措施和途径。生态防治作为口腔常见病、多发病防治的重要方式正愈来愈受到人们的关注。

生态平衡是人类在长期历史进化过程中形成的正常微生物群与其宿主在不同发育阶段的动态的生理性组合。生态失调则是口腔生态系中正常菌群之间、菌群与宿主之间的生态平衡在外环境的影响下由生理性组合转变为病理性组合的状态。

生态平衡和生态失调是相互矛盾的，又是互相制约的，更是可相互转换的。生态防治的目的就是设法维护口腔生态平衡，防止生态失调的发生和（或）调节生态失调为生态平衡，防止疾病的发生。

第一节　口腔生态平衡

生态平衡（ecological balance 或 eubiosis）是生态学的核心，是生态系统在一定时间内结构与功能的相对稳定状态，是宿主和微生物在长期历史进化过程中形成的一种动态的生理性组合，是生理功能高度统一的平衡状态。生态平衡是一个必须明确时间、位置等条件的具体概念，对机体来说，不同年龄、不同发育阶段、不同生态空间、不同种属等都可能有其特定的生态平衡。生态平衡是一生理过程，是以内环境和外环境（包括各种物理的、化学的和生物的生态因子）为条件，宿主和微生物群之间、微生物群之间相互作用的一种表现形式，它不仅包括宏观水平的生态平衡，也包括细胞及分子水平的生态平衡，前者被称为宏观生态平衡，后者则被称为微（观）生态平衡。

一、定　　义

以生态学的生态平衡和微生态平衡理论为基础，口腔生态平衡是指口腔生态系在一定时间内结构与功能的相对稳定状态，是口腔微生物和宿主（口腔）生理功能高度统一的平衡状态。健康和疾病口腔的临床检查和口腔微生物数量、组成及口腔各种生态因子的测定结果提示，健康无病口腔是口腔生态平衡的重要表现形式。在健康口腔中，其结构和功能以及微生物的组成分布均处于相对稳定的状态并沿着正常的生理演替次序进行着动态变化。

二、口腔生态平衡的评价标准

生态平衡是正常微生物与宿主之间建立的生理性组合状态，因此生态平衡的评价标准包括了正常微生物群和宿主（生境）两方面。虽然口腔生态平衡目前尚无统一的评价标准，但已有的有关口腔生态系的生态学及微生物学的研究成果将有助于口腔生态平衡评价标准的讨论。

（一）微生物评价标准

口腔微生物在健康的口腔生态区内不同生境及生态位点均有其相应的组成分布。这一相对恒定的正常微生物群落在不同年龄、不同发育阶段，甚至每一天的不同时间（早、中、晚、进餐前后、口腔卫生措施实施的前后等）都可能有其特定的生态平衡状态，所以要评价口腔生态平衡的微生物标准首先必须确定由口腔生理性波动引起的，口腔微生物处于生理性演替时的动态平衡状态。微生物的定位、定性和定量指标是口腔生态平衡评价标准的三个方面。在不同生态空间（生境、生态位点）都有相对独立的生态平衡特征，即评价标准，如唾液生境的微生物群不同于龈沟生境或牙面、舌、颊粘膜等生境的微生物群，所以，口腔生态平衡的微生物评价标准首要的是确立定位标准。从理论上讲，口腔生态区定位界线的划分可依据口腔解剖结构而定，但在实验检测中的定位，特别是生态位点的准确定位仍存在一定的难度，还待进行讨论。由于口腔微生物的数量多、种类复杂，其中占优势的厌氧菌中还包括一些分离培养较难的细菌，如福氏拟杆菌、口腔螺旋体等，所以在定性标准方面也待探讨。在方法上除了常规的鉴定方法，还应包括代谢酸、气体等产物分析以及分子生物学鉴定技术。定

量标准是指一定生境内微生物的数量，通常用生境内标本的重量（每克牙菌斑）或体积（每毫升唾液或龈沟液）或面积（每平方厘米舌粘膜或颊粘膜）作为计量的基础，每克或每毫升或每平方厘米标本中细菌的数量（菌落形成单位，CFU）作为口腔细菌的定量的计量方法。在一些生态位点，由于标本量极微（如牙的沟裂菌斑），给细菌的定量检查带来一定的困难或定量的准确性误差较大，可采用优势细菌（predominant bacteria）的百分组成比作为定量标准的计量方法。优势菌的百分组成比在评价口腔生态区或其生境、生态位点的细菌生态平衡上已成为一种有意义的定量标准，即报告各生境或生态位点可培养口腔优势细菌的组成分布（%）。例如在健康（处于生态平衡状态）的龈沟内，可培养的口腔优势菌主要是口腔链球菌群（血链球菌、米勒链球菌）和放线菌，其百分组成比较高，其他检出率较高的革兰阴性厌氧杆菌如中间普氏菌、具核梭杆菌、二氧化碳噬纤维菌、牙龈卟啉单胞菌、消化链球菌、优杆菌的百分组成比较低，但在生态失调状况下，口腔链球菌和放线菌的百分组成比明显下降，而专性厌氧的中间普氏菌等厌氧杆菌或球菌的百分组成比升高。

考虑微生物的评价标准时还应注意：①微生物的定位、定性和定量标准是微生物评价标准的三个方面，不是独立的单一标准。在进行微生物定位、定性和定量评价时，首先应确定年龄段或不同发育期和定时（如口腔细菌样本的采集常常定在起床时、刷牙前和进餐前，或在两餐之间的上午10点左右和下午的4点左右为宜）；②同种口腔细菌的毒性克隆株已引起广泛的注意，如牙龈卟啉单胞菌可在健康牙周的龈下菌斑中检出，也可在牙周炎的龈下菌斑中检出，深入的研究发现在牙周炎的龈下菌斑标本中检出了牙龈卟啉单胞菌的毒性克隆株，反之，在健康牙周检出的是非毒性克隆株，所以微生物评价标准应考虑毒性克隆株的定性和定量测定。

（二）宿主评价标准

口腔生态平衡的另一个重要的评价标准是宿主方面。对宿主而言，健康的口腔（无龋病、无牙周炎及其他口腔疾患）一般被视为处于口腔生态平衡状态，有关的各种临床指数，如菌斑指数、龈炎指数、出血指数、龈附着水平以及口腔临床检查（牙体、牙髓、牙周、粘膜等）和实验室检查（如唾液流速、pH、组分分析等）均可作为宿主方面有关的评价标准。在宿主方面，评价标准的确定也必须同样考虑宿主在不同发育阶段和生理功能变化时，产生生理性波动所引起的生态平衡的动态变化和暂时生态失调的产生。这提示宿主年龄是口腔生态平衡标准的重要参数。此外，口腔生态平衡的宿主评价标准还应考虑宿主个体间的一些差异。

三、影响口腔生态平衡的因素

影响口腔生态平衡的因素来自宿主、微生物及外环境，这些因素均被称为生态因子，它们可以是独立起作用，也可以是协同起作用。而更多的是综合起作用，即相互联系又相互影响。影响口腔生态平衡的主要生态因子见图8-6-1。

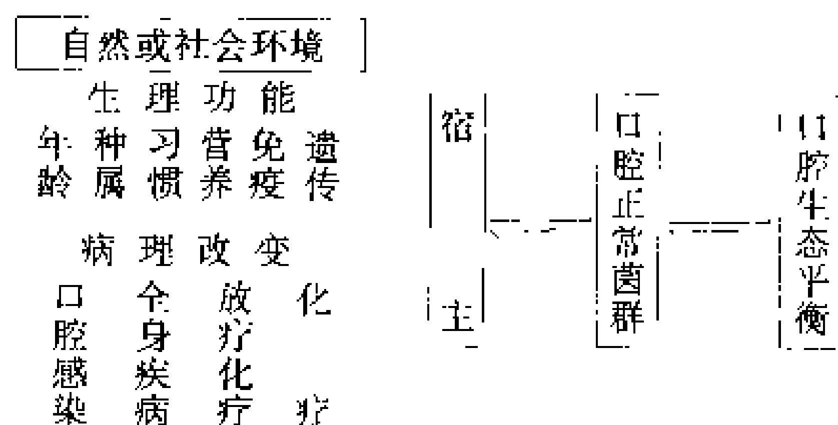


图8-6-1　影响口腔生态平衡的各种因素

（一）宿主因素

影响口腔生态平衡的宿主因素可归纳为两方面：①宿主生理功能的变化对口腔生态平衡的影响，包括宿主的增龄引起的口腔组织器官及口腔生理功能的变化；从婴儿无牙口腔到牙的萌出、牙列的完整，及至中老年期牙的丧失、唾液分泌的减少等都可能使口腔原有的生态平衡被破坏。此外，还包括影响宿主生理功能的其他因素如个人的嗜好（如吸烟、嗜好蔗糖食品等）、口腔卫生习惯、免疫、遗传、激素分泌等。宿主生理功能对口腔生态平衡的影响通常是暂时性的，并以建立新的口腔生态平衡为其特征；②宿主病理改变对口腔生态平衡的影响，包括口腔感染疾患的发生，如牙体牙髓病、牙周病、粘膜病、外伤、颌面外科牙源性感染及其他一些全身性疾患，如白血病、糖尿病、遗传性疾病如掌趾综合征和医源性治疗的并发症，如拔牙后感染、头颈部放疗及癌症化疗患者唾液腺破坏或功能下降所致的干燥综合征等，这些病理改变对口腔生态平衡的影响是很明显的，所致的生态平衡失调常常是不可逆的，当然一些治疗措施也可能使

口腔重建新的生态平衡，如龋洞的充填、牙周炎的洁刮治及药物治疗措施等。

（二）微生物相互作用

在一个生态系统中，微生物种类越多，越易保持平衡。当环境变化时，自我调控机制（包括微生物间相互作用）即发挥作用使其回复平衡。牙菌斑中各类微生物彼此接近，必然产生相互作用。这些相互作用对一种或几种微生物是有益的，而对另外一些则起相反作用。牙菌斑内的细菌代谢可产生影响其他微生物生长的因素，包括特殊、必需营养物质的耗竭以及毒性、抑制性产物的大量堆积。这些代谢产物也将引起牙菌斑内出现水平向和垂直向的分层变化，这种微生物的多相性有利于细菌间的共生，即同一生态位点的细菌彼此不竞争。大多数离体实验证实了这种相互作用，并推测在体内的情况与此类似，但这种相互作用在维持牙菌斑微生态平衡有意义的体内实验数据极少。实验模型系统，如人工口腔，连续培养和限菌性动物实验研究在研究相互作用方面尤为重要。

营养竞争是决定牙菌斑中特殊细菌比例的最基本因素。细菌生长必须的大多数营养物质是有限的，因而常驻菌的生长主要依靠内源性的营养物质。动物实验表明宿主利用的食物和食物组成对牙面上链球菌和放线菌的生长速度不会产生明显的影响。牙菌斑微生态系统可产生一系列的蛋白酶和胞外糖苷酶，表明碳、氮主要来源于唾液蛋白和糖蛋白（特别是粘蛋白）的降解。个别菌拥有不同但相互重叠的酶活性，当他们共同存在时，可增强对糖蛋白的降解。这种酶活性互补现象已在龈下菌斑人血清培养中发现。细菌经过这种方式可将对营养物质的直接竞争转变为协同分解。类似的方式还出现在以下两种情况中：①形成菌斑基质的胞外多糖的代谢；②口腔链球菌对唾液蛋白的共同利用。连续混合培养和限菌动物实验研究指出，对个别氨基酸、肽、碳水化合物的争夺明显影响着细菌的最终组成。牙菌斑中不同种类的细菌长期共存直接证明了单一营养物质无法限制所有细菌的生长。细菌尽可能采取变通的代谢途径避免直接竞争以获得生存。

对必须营养物质的竞争是维护牙菌斑微生态平衡的主要因素，但细菌间的次级喂养（secondary feeding 即某种细菌的代谢产物供其他细菌的生长所需）也起着一定的作用。韦永菌属可利用乳酸，将乳酸转化成酸性较弱的乙酸、丙酸，可能降低菌斑的致龋力。其他细菌包括奈瑟菌属、优杆菌属、链球菌属等也可在一定程度上利用乳酸。已发现了牙菌斑和细菌间一系列的营养相互关系，其中一个重要的特点是所有参与者均从中受益 发酵产物的堆积对细胞的代谢将产生抑制作用，其他细菌通过对这些产物的再利用（secondary feeder）而持续清除了该类物质，使产生菌的能量得到补充，因而代谢活动增强。

拮抗作用也是决定微生态系统中细菌组成的一个重要因素。大多数口腔链球菌、产黑色类似杆菌、伴放线菌嗜血菌等均产生细菌素和细菌素样物质，相反，放线菌一般不产生。一些链球菌素具有广谱杀菌活性，如针对多种 G^+ 菌，特别是放线菌。限菌动物实验表明产细菌素细菌在定植中居有利地位，该实验是将具有产细菌素活性的变链菌和对细菌素敏感的粘放菌一同植入限菌动物口内。由牙菌斑产生的其他抑制性物质包括有机酸、H_2O_2，酶类。由碳水化合物代谢所致的低 pH 环境也对微生态系统的结构产生重要影响。抑制性物质的产生并非意谓着敏感菌被完全清除，牙菌斑内不同微生物群落的存在使彼此间不相容的细菌在同一生态位点生存。在有营养竞争的环境中，抑制性物质的产生可能是弱竞争力细菌得以生存的原因（负营养反馈）。

细菌间的拮抗作用也是外源性细菌难以定植于口腔内的原因。一般认为抑制性因子仅产生于相互竞争的内源性细菌间，但也有例外，如唾链能产生一种抑制外源性致病 A 族链球菌在口腔定植的抗生素（enocin），但 A 族链球菌又反过来抑制唾液链球菌的定植。在无 A 族链球菌定植的儿童咽喉部，唾液链球菌的检出率明显增高。

（三）免疫因子作用

尽管细菌间存在上述相互作用，口腔微生态平衡仍可能由于免疫因素的作用而被破坏。对各类免疫缺陷患者的研究发现，宿主特异性防御功能在维护微生态平衡中起重要作用。虽然原发性免疫缺陷病极少，但继发性的较为常见，可由一些外因如药物、感染或营养不良等引起。一些作者曾尝试详尽描述牙菌斑微生物的组成差异，但未得到阳性结果，却发现有外源性细菌的存在。免疫缺陷患者对

机会感染具有较高的易感性，且感染程度与免疫缺陷程度相关。SIgA缺陷的儿童很可能感染流感嗜血菌、肺炎球菌，而免疫功能障碍者可能感染金黄色葡萄球菌、念珠菌等的几率增高。这些病人也常发生病毒感染。老年患者特别是全身衰竭者，其细胞免疫功能下降，易继发念珠菌性口炎，另外AIDS患者也易继发感染。而中性白细胞功能缺陷者易患严重的牙周病。总之，上述研究表明免疫功能缺陷者，口腔易发生外源性微生物的定植。

（四）其他作用

其他（非免疫）因素也可能使口腔微生态平衡被打破。宿主非特异性防御功能个别成分的缺陷对于牙菌斑微生态的影响目前尚不清楚。然而，在口干症或严重的sjögren综合征或头颈部恶性肿瘤放疗后的患者中，变链、乳杆菌等耐酸菌增加，唾链、奈瑟菌、韦永菌等减少。口干症病人念珠菌和金黄色葡萄球菌数也较高。这些均由于唾液缓冲能力下降所致，而非其抗微生物性质的丧失。

在牙菌斑微生态中，碳水化合物代谢所致的pH是决定生态平衡的一个重要因素。虽然有很多细菌能造成低pH值环境，但极少能在此环境下生存。各项活体、离体研究发现，低pH可破坏牙菌斑生态平衡，导致菌斑中变链、乳杆菌和韦永菌占优势，相应地血链、专性厌氧的酸敏感菌减少，龋坏因而易发生。同样，龈下菌斑中的牙周致病菌，在生长或摄入血清时数量增加。

女性性激素增加可干扰微生态平衡。据报道，在妊娠4～6个月时，中间普氏菌数量明显增加，原因是血清中雌二醇和黄体酮水平高，满足了该菌对VitK的需求。与此类似，口服避孕药的妇女，牙菌斑中类杆菌可升高16倍。但近来研究发现妊娠期妇女中间普氏菌数量变化不大。

引起微生态失调的最典型因素是抗生素。抗菌治疗引起口腔敏感菌迅速减少，并出现耐药菌或异源菌包括念珠菌、肠杆菌等的定植。假设抗生素不会抑制宿主的防御功能，那么上述观察结果则表明内源性微生态体系本身就是重要的宿主防御因素之一。宿主特异、非特异性防御功能有助于维护牙菌斑微生态平衡，共同阻止异源菌的定居和条件致病菌对宿主的侵袭。目前，含抗菌物质的漱口水和牙粉已得到广泛使用，但应注意合理使用，避免造成口腔微生态平衡失调。

第二节　口腔生态失调

生态失调是生态系统受到环境因素影响所产生的紊乱状态，是生态平衡的相反面。早在1920年，德国微生物学家A. Scheunert就将肠道菌群的紊乱称作生态失调（dysbiosis）。事实上，他所称的生态失调只能称为肠道菌群失调，这种肠道菌群的紊乱只是肠道生态系中的菌群失调。我们所讨论的生态失调包括了菌群的失调、生态环境的失调，以及定植菌群与宿主之间，细菌-宿主这个统一体与外环境的失调，因此这是一个更为复杂的失调状态，各种因素间又是相互影响的。

一、定　　义

以生态学的生态失调和微生态失调理论为基础，口腔生态失调则是口腔微生物之间、口腔微生物与宿主（口腔之间以及口腔微生物-宿主（口腔）这个统一体）对外环境适应的生理性组合状态的紊乱或破坏（病理性组合状态的产生和存在）。下面是口腔生态平衡和生态失调的示意图（图8-6-2）。

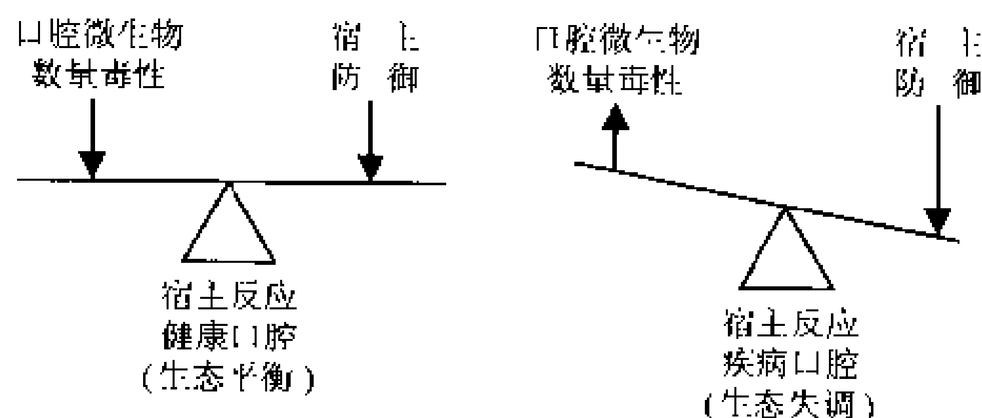


图8-6-2　口腔生态平衡和生态失调

二、口腔生态失调的评价标准

至今对口腔生态失调的评价仍缺乏统一的标准，我们根据口腔生态失调的定义，并借鉴和参照微生态学家们关于人体生态学生态失调的有关分类方法，从口腔微生物和宿主两方面作为评价口腔生态失调的标准。

（一）口腔生态失调的微生物评价标准

口腔微生物失调是指在口腔生态区，特定生境或生态位点中定居的微生物数量、组成的异常变化及细菌的易位、毒性克隆株的增加等。健康口腔的

唾液、牙菌斑（不同生态位点）、龈沟、唇、舌、颊、腭粘膜的细菌数量及组成分布可作为特定生境中口腔微生物平衡和失调的参照标准。大量的研究表明在患龋口腔中，牙菌斑和唾液中变链球菌的检出率和检出数量明显高于健康的无龋口腔，对此有研究者提出唾液变链球菌的检出率可作为龋活动性的参考指标。在特定生境中毒性克隆株和非毒性克隆株比例的变化也可作为口腔微生物失调的参照标准。研究者们发现，在健康和牙周病的龈下菌斑中均可检出牙周重要的可疑病原菌——牙龈卟啉单胞菌，但在牙周病龈下标本中检出的牙龈卟啉单胞菌毒性克隆株的比例明显高于健康牙周。

易位是定居细菌由原生境向其他生境的转移，易位多发生在原生境周围，也可发生于较远的生境或其他非口腔生态区。远距离的易位主要依赖于血行途径。牙髓及根尖周感染的产生是一典型的口腔细菌易位所致。牙面的变链球菌酸蚀牙面，进入牙本质形成龋患，继而多种牙菌斑和唾液中的细菌，如放线菌、产黑色素厌氧杆菌等细菌易位（下行）导致牙髓感染；牙周细菌易位（逆行—一定为血行感染）也可导致牙髓及根尖周感染。细菌易位还可见于各型牙周炎、颌面外科的牙源性感染（冠周炎、拔牙后的干槽症等）；龈沟细菌牙龈卟啉单胞菌、中间普氏菌、口腔螺旋体等易位形成深牙周袋；唾液细菌及牙菌斑细菌易位是冠周炎及拔牙后感染的重要原因。

（二）口腔生态失调的临床评价标准

口腔生态失调的临床评价尚无统一的标准。前苏联医学科学院 Bilibin 教授（1979）提出的微生态失调的临床标准包括潜伏型（有一定菌群改变，但临床无明显表现，亦称亚临床型）、局限型（正常微生物在原位发生比例失调的表现，亦称定位型）和弥漫型（易位病灶和血行感染）。这一评价方法似乎还欠完善，笔者认为生态失调的临床评价应包括感染型和非感染型。感染型可从病种或临床症状划分（如潜伏型、局限型、弥漫型或急性期、慢性期、静止期等）。口腔生态失调的临床评价可否按以上设想制订标准待探讨。

1. 感染型　感染（infection）是微生物对宿主组织细胞的异常侵袭和宿主反应的结果。由口腔常居微生物所导致的感染是口腔生态失调的重要临床表现，主要有龋病（牙齿硬组织的生态失调）、牙周病（牙周生态失调的表现）、牙髓及根尖周病（牙髓及根尖周组织的生态失调）、粘膜病（细菌或真菌或病毒所致的口腔粘膜的生态失调）、颌面外科的牙源性感染（如冠周炎、拔牙后感染）。

龋病是发生于牙齿硬组织的细菌感染性疾病。变链球菌、亲缘链球菌、粘性放线菌等致龋细菌产生酸破坏牙釉质表面（脱矿），形成龋损。引起牙齿硬组织酸蚀脱矿的直接原因是致龋细菌的作用，但影响这一生态失调的因素很多，主要包括了牙菌斑（Eh、菌斑年龄、细菌组成）、宿主（龋敏感性防御功能、摄取糖的种类和浓度以及习惯、遗传性、是否接受 X 光治疗等）。

牙髓及根尖周感染则是典型的由细菌易位引起的口腔生态失调。易位的细菌或其致病产物通过暴露的牙髓（深龋或外伤性牙折），或邻近的牙周袋侧支根管或根尖孔逆行或血行感染进入髓腔引起牙髓及根尖周组织的生态失调。引起牙髓及根尖周感染的主要细菌除变链球菌、放线菌外，还包括多种厌氧细菌如中间普氏菌、产黑色素普氏菌、具核梭杆菌和消化链球菌、优杆菌等。

牙周病是一组有关牙的支持组织，如牙龈、牙周韧带、牙骨质和牙槽骨的病理状态，也是牙周生态失调的表现，其结果常常导致牙齿松动和丧失。现代牙周病学指出牙周效应菌（effector species 亦称有益菌）与牙周可疑病原菌（suspected pathogens）的相互关系是影响牙周病发生和发展的重要因素，在病变部位可见有益菌的减少和可疑病原菌的增多。扶持有益菌、控制或清除可疑病原菌成为牙周病生态调控研究和治疗的指导思想。近年来研究者们在体外抗菌试验和悉生动物实验中证实了牙周有益菌——血链球菌对牙周可疑病原菌——牙龈卟啉单胞菌、伴放线杆菌的抗菌作用。

口腔粘膜病是发生在口腔粘膜的病理表现，它可以是由微生物（细菌、真菌、病毒）直接侵袭口腔粘膜，导致感染性口腔粘膜炎症（统称感染性口炎），也可以是其他全身性疾患（如艾滋病）在口腔粘膜产生的病理反应。一项对 70 例慢性口腔粘膜患者的微生物学检查发现，有 65.7% 的病例出现口腔菌群的失调，其中以乳杆菌和非溶血性链球菌明显下降或消失，检出致病菌为主要特征（表 8-6-1）研究者指出：在综合治疗中纠正口腔菌群的失调，可改善或纠正口腔粘膜的生态失调。

表 8-6-1 慢性口腔粘膜患者的口腔菌群失调

病例	正常	代偿性菌群失调	Ⅰ-Ⅱ度	Ⅲ度	Ⅳ度
复发性口疮性口炎(18)	2	8	4	4	0
复发性疱疹性口炎(10)	4	0	0	4	2
溃疡型坏死性龈炎(8)	2	2	0	4	0
红色扁平苔藓(10)	4	2	2	2	0
口腔粘膜功能障碍(10) (舌部、口疼、口腔烧灼感、味觉障碍)	4	2	2	2	0

* 菌群失调标准：代偿性菌群失调口腔菌群成分轻度改变，包括1种条件致病菌增加；Ⅰ-Ⅱ度　乳杆菌减少，有2～3种致病菌；Ⅲ度　乳杆菌和非溶性链球菌明显减少或消失、致病菌存在；Ⅳ度　同Ⅲ度并加上念珠菌的检出

2．非感染型　在口腔生态失调的临床分类中，还存在一些非口腔微生物失调导致感染的生态失调类型，如外伤性牙丧失、口腔癌症患者手术或放、化疗后所引起的口腔生态失调。

三、口腔生态失调的影响因素

影响口腔生态失调的因素与影响口腔生态平衡的因素一样，包括宿主、微生物和环境三大因素，它们既相互联系又互为因果。当然对生态平衡来说它包括由生理功能变化引起的暂时性生态平衡的失衡而不一定是生态失调，我们通常所说的口腔生态失调是生态平衡的破坏，是临床表现的病理过程。因此这些影响口腔生态失调的因素将因不同的生态失调类型而存在差异。如牙齿硬组织的生态失调表现为龋病，其影响因素较多。

第三节　口腔疾病的生态防治

微生态学的一个重要应用研究领域是生态疗法。它包括各种生物措施在内的，一切促进由微生物群与宿主及环境构成的生态系，从病理性组合变为生理性组合的，符合生态学原则的医疗措施。生态防治的本质是恢复生态平衡，使生态系回归自然、协调、和谐的动态平衡状态。口腔中常见病如龋病、牙周病等均属生态失调性疾病，即可以通过生态防治的途径进行疾病的综合防治。

一、生态防治的基本原则

生态防治的目的是恢复口腔生态的平衡，消除引起失调的内、外环境因素。基本原则是：

（一）去除引起或保持生态失调的病理状态

生态失调可引起病理状态或疾病，而病理状态或疾病又可引起或保持生态失调，在调整生态失调时，应注意排除这些疾病的作用。

（二）去除异常的解剖结构

包括生理和病理的均可引起失调。异常解剖结构包括牙齿不整齐，牙齿发育不良如畸形舌侧沟等。

（三）提高宿主的适应性，提高对正常菌群不利作用的抵抗力（包括免疫、营养、锻炼及一切保健措施）。

二、生态防治的主要措施、途径和方法

生态学理论认为疾病的预防不仅可以通过抑制病原菌，也可通过干扰影响菌斑微生物的多因素而起作用。生态防治措施主要包括：①保护宏观生态环境，改善微生态环境；②提高宿主免疫力，增强宿主的适应性；③营养调整；④合理使用抗生素；⑤根据种群的缺失及时使用微生态制剂。口腔常见病生态防治的主要途径包括：

（一）食物调节作用

口腔反复摄入发酵性碳水化合物引起的低 pH 可引起微生态失调。生态防治是设法减少酸的产生频率和数量。

1．抑制产酸；

2．单纯回避餐间零食；

3．使用仅被少数菌利用、不产酸的糖代用品；

4．餐后刺激唾液分泌；

（二）氟化物作用

氟的主要作用是提高釉质的抗脱矿力，促进再矿化，抑制细菌生长。低 pH 条件下亚抑菌浓度的氟的抗菌、抗代谢能力明显增强，通过减慢 pH 的变化速度可减少菌斑细菌向致病方面转变，即低浓度氟通过减慢产酸速度，使酸敏感菌维持在高水平，而无氟存在时就无此现象发生。因此，氟也能稳定细菌组成。

（三）抗菌剂作用

洗必泰可以控制菌斑，干扰细菌代谢，抑制产酸。研究发现：亚抑菌浓度的洗必泰也有此作用。用这种浓度的洗必泰可减少因 pH 的快速变化对菌斑微生物和脱矿的影响，既防治了疾病又不破坏现

有的口腔生态平衡。

（四）糖代用品和刺激唾液分泌

唾液的机械冲洗作用可清除口腔内残留的糖，唾液中所含缓冲对和碱性物质——尿素、氨、肽等可增加局部 pH，丰富的矿物质能促进再矿化。促进唾液分泌的方法有：

1. 通过含糖代用品的甜味刺激唾液分泌，促进再矿化。

2. 咀嚼口香糖可刺激唾液分泌 常规使用糖代用品——山梨醇口香糖不仅不会致龋，而且有一定的治疗作用。

（五）提高宿主适应性，增强对不利条件的抵抗力。

（六）生物替代疗法

使用拮抗菌控制病源菌的设想已经有 100 多年，称为替代疗法（replacement therapy）。其基本思想是利用拮抗菌（效应菌）占据病原菌的生态空间，恢复口腔的生态平衡，达到生态治疗的目的。如何提高拮抗菌（效应菌）在口腔的稳定定植力非常关键。Tanzer 认为替代方法中的效应菌必须满足以下条件：①具有与口腔固有细菌竞争的能力；②对牙面有亲和力，能在有蔗糖存在的情况下粘附于牙面上；③能在口腔中迅速生长；④能适应其所处的口腔环境，尤其是能适应 pH 的迅速变化；⑤能适应所处微生态环境，抵御菌斑基质的攻击。目前替代疗法主要有两种形式：①预空定植（pro-emptive colonization），即在病原菌定植之前，用效应菌占据牙菌斑中的生态位点，建立微生态系，从而排除病原菌；②竞争替代（competitive displacement），即用竞争力更强的菌株将病原菌从牙菌斑中排除。

（胡 涛 周学东）

参 考 文 献

1. 肖晓蓉. 口腔微生物学及使用技术. 北京：北京医科大学和中国协和医科大学联合出版社，1993
2. 岳松龄. 现代龋病学. 北京：北京医科大学和中国协和医科大学联合出版社，1993
3. 康白. 微生态学原理. 大连：大连出版社，1996
4. Hamada S, Slade HD. Microbial Rev. 1980, 44 (2):331
5. Sneath PHA, Mair NS, Sharpe ME, et al. Bergey's Manual of Systematic Bacteriology. Baltimoro: Williams &wilkins, 1984
6. Ross PW, Holbrook WP. Clinicaland Oral microbiology. Blackwell scientific publications, 1984
7. Sneath PHA, Mair NS, Sharpe ME, et al. Bergey's Manual of Systematic Bacteriology Baltimoro: Williams &wilkins, 1986
8. Thylstrup A. Textbook of Cariology. Copenhagen: Munksguard, 1986
9. Fletcher M, Gray TRG, Jones JG. Ecology of Microbial Communities. Cambricge University Press, 1987
10. Lynch JM, Hobbie JE. Micro-organisms in action: Concepts and applications in microbial ecology. Oxford: Blackwell scientific publications, 1988
11. Collins CH, Lyne PM, Grange IM. Collins and Lyne's Microbiological Methods. London: Butterworths, 1989
12. Tanzer JM. J Dent Res, 1989, 68 (Spec Iss):1576
13. Myers HM. New Biotechnology in Oral Research. Basel, 1989
14. Schuster GS. Microbiology and Infectious Disease. BC Decker, InC, 1990
15. Marsh PD. Proc Finn Dent Soc, 1991, 87:515
16. Alcoforado GAP, Rams TE, Feik D, et al. 1991, 10 (11):889
17. Levin MA, Seidler RJ, Rogul M. Microbial Ecology. New York: McGraw-hill, InC, 1992
18. Fedi PF. J periodontal, 1992, 63 (1):24
19. Wallman C. J Dent, 1992, 20 (2):163
20. Griffiths GS. J Clin periodontal, 1992, 19 (7) 464
21. Neal RBO, Sauk JJ, Somerman MJ, et al. J oral Implantology, 1992, ⅩⅤⅡ (3):243
22. Elagi K. biomaterials, 1992, 13 (1):25
23. Berry CW. Implant Dent, 1992, 1 (1):29
24. Valderhaug, J. J Clin Periodontal, 1993, 20 (7):482
25. March PD. Adv Dent Res. 1994, 8 (2):263
26. Van der Hoeven JS, Schaeken MJM. Caries Res, 1995, 29 (2):159
27. Wennerbelm K, Birkhed D, Emilson CG. Caries Res, 1995, 29 (1):54
28. Claudine MS. J Oral Implantology, 1995, ⅩⅩⅠ (1):19
29. Ludovico S. J Periodontal, 1995, 66 (1):69
30. Hilman, JD. Adv Dent Res, 1996, 10 (1):66
31. Piattelli A. Biomaterials, 1996, 17 (17):1235
32. Steven NK, Knoernschild KL, Fonda G, et al J Prosthet Dent, 1997, 77 (1):76

第九篇

CHINESE STOMATOLOGY

口腔生物化学

主编　周学东

作者　丁　一　胡　涛　李继遥　周学东
　　　黄定明

第一章　牙及其周围组织的生物化学

第一节　牙釉质的生物化学组成

牙釉质被覆在牙齿的冠部表面，是一种半透明的钙化组织，呈乳白或淡黄色，是人体中最坚硬的组织。因其硬度高，对咀嚼磨损有较大的抵抗力。

牙釉质中无机物占总重量的95%～96%，其余是有机物和水，有机物仅占0.4%～0.8%。

牙釉质内无机物和有机物之间的关系用体积比表示，则体积的86%是无机物，有机物仅占2%，水占12%。

一、无机成分

牙釉质内无机物占重量的95%～96%，占体积的86%，主要无机物是钙、磷。X线衍射技术分析证实，钙、磷是以羟基磷灰石（$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$）的形成存在，约占90%。其他还有碳酸钙、磷酸镁和氟化钙以及少量的钠、钾、铁、铅、锰、锶等。

（一）钙、磷（calcium，phosphorous）

牙釉质中，钙平均值为33.6%～39.4%，磷为16.1%～18.0%。钙、磷浓度由牙釉质表面到牙釉本质界呈下降状态。从表层到内层，钙的重量百分变化范围为37.8%～34.5%之间，磷变化范围为18.0%～15.0%。钙、磷的重量比值为2.1～2.3。摩尔比为1.62～1.78。与内层相比，釉质表面的钙磷比值较低。

（二）碳酸盐（carbonate）

碳酸盐占牙釉质重量的1.95%～3.66%，以二氧化碳的形式存在。牙萌出前后，牙釉质中碳酸盐的分布是恒定的，受口腔环境的影响不大，在牙釉本质界处，碳酸盐的含量较高，而牙釉质表面，其含量较低。

碳酸盐这种分布特点与成釉细胞的代谢活动有密切的关系。在牙釉质表面，成釉细胞代谢活动的寿命终止时间比其内层早，代谢终止较早，使碳酸盐形成减少，釉质内碳酸盐的分布可能反映了成釉细胞在成釉过程中的活度。早期成釉细胞功能旺盛，大量的碳酸盐结合进入釉质矿化部分，而在表面成釉细胞分泌功能减弱，碳酸盐的含量也相应减少。镁的分布可能与碳酸盐同理。碳酸盐比磷酸盐分子结构小，代替磷酸盐后，晶体直径减小。碳酸盐比羟基分子结构大，故代替羟基后，晶体直径增加，均造成晶体空间构型的紊乱。龋损研究结果表明：碳酸盐和镁是早期龋损中最先被除去的部分。

（三）钠（sodium）

钠占釉质无机物的0.25%～0.90%。在牙釉质的内层，钠含量显著高于釉质表面，其原因可能是牙釉质内层水含量高而钠易与水结合。

（四）镁（magnesium）

占无机物的0.25%～0.56%，镁的分布与碳酸盐和钠相同，近牙釉本质界。镁含量是表面的3倍。另外，牙釉质镁含量不受口腔环境的影响，牙萌出前后，镁变化不大。

（五）氯（chloride）

占无机物的0.19%～0.35%。从牙釉质表面到釉牙本质界，氯含量呈梯度降低，牙萌出之前，氯的分布已确立，不受口腔环境的影响。

（六）氟（fluoride）

牙釉质含氟量约50～5000ppm。对釉质中氟研究相当深入。在所有的无机相中，氟浓度的变化最大，牙釉质表面的含氟量明显高于釉牙本质界。

牙釉质含氟量受饮水氟的影响较大。当水氟浓度5ppm时，牙釉质表面0.05mm处，含氟约3000ppm，更表层的含氟浓度更高。牙釉质氟与水氟浓度有关系。可以认为在正常饮食条件下，饮水中氟浓度是控制牙釉质氟含量的主要因素。牙釉质氟含量变化另一个生理因素是磨损造成的釉质表面丢失，使表面氟含量减少。表面牙釉质氟浓度的变化，在咀嚼磨损的切缘，氟含量相对减少，在牙颈部，氟则大量堆积。

牙釉质内氟浓度受以下三个因素影响：

1. 在牙齿发育时期，釉质蛋白质含量高时，

氟浓度也高。在早期，氟总是与蛋白质结合，随牙釉质成熟，蛋白质含量减少，氟浓度也随之下降，一些氟浓缩后再沉积到牙釉质中。

2. 牙齿钙化后，几年内才可萌出。组织间液含氟，且浸润着牙齿较长时间，表面牙釉质缓慢吸收组织液中氟，大量堆积。因此，组织液可能是氟的另一来源。

3. 牙齿萌出后，不断从环境中摄取氟，使表面牙釉质氟浓度进一步增加。

（七）微量元素

已发现釉质中含有40多种微量元素，一些附着在羟磷灰石晶体表面，或在晶体内部取代钙或磷，或位于晶体的空隙之中。

表9-1-1列出牙釉质，牙本质内微量元素及含量。

表9-1-1 人牙釉质和牙本质的微量元素（μg/g）

元素	浓度	
	牙釉质	牙本质
铝	1.5～700	10～100
锑	0.02～0.34	0.7
钡	0.08～500	10～130
硼	0.5～39	1～10
溴	0.03～35	114
镉	0.03～10	
铬	0.1～100	1～100
钴	0.02～0.1	0.003～1.1
铜	0.1～130	0.2～100
金	0.02～0.1	0.07
铁	0.08～200	90～1000
铅	1.3～100	10～100
钾	0.23～3.40	
镁	0.08～20	0.6～1000
钼	0.7～39	1～10
镍	10～100	10～100
铷	0.2～10	1～10
硒	0.1～10	10～100
银	0.005～1.3	2.2
锶	26～1000	90～1000
硫	130～530	
锡	0.03～0.9	
钛	0.1～100	10～100
钒	0.01～0.03	1～10
钇	0.01～0.2	
锌	60～1800	10～1000
锆	0.02～0.6	

铁在釉质中含量为8～219ppm，与表层下釉质比较，表面牙釉质含铁量高。牙釉质含铁量随年龄呈增加趋势。

锌分布在牙釉质各层，表层含量高于内层（900～200ppm）。

锡有向牙釉质表面堆积的趋势，尤其是有银汞修复体时，含量明显增加。

乳牙牙釉质的含硒量不同于恒牙，前者2.6ppm，后者1.5ppm。

铅的含量随年龄而增加，成年后维持平衡状态，主要分布在牙釉质表面，含量约90ppm。牙釉质内不同深度，铅含量不同。

综上，牙釉质的无机物的分布具有一定的规律，同一牙齿的不同部位，不同牙齿，不同年龄者，牙釉质的无机物组成是不同的，归纳起来主要有以下特点：

1. 牙釉质无机成分从外向内呈下降趋势 X线显微放射分析牙釉质的无机成分分布，结果证实从牙釉质表面到釉牙本质界，矿物含量逐减趋势，说明牙釉质表层无机成分含量高，牙釉本质界的无机成分含量低。

2. 牙釉质表层的无机成分不同于内层。

（1）釉质表层比其内层含更多的氟、铅、锌、铁、锑等元素，而内层含更多的钠、镁和二氧化碳。

（2）内层和表层锶、铜、铝、钾含量相同。

分析从牙釉质表面到深层每层中微量元素的分布情况，每层间隙约50～100μm厚度。通过微分技术和二次离子质谱法研究发现从牙釉质表面向内镁的含量逐渐增加。虽然尚不了解在分子水平镁的分布情况，但研究表明镁可能位于晶核中心的位置。釉质中密度低的区域镁含量高，将颊部釉质的偏光图像与镁的分布图像作一比较，发现在相对微孔容量较大的部位，镁含量较高，这可能意味着镁与柱间质有关。在出生后形成的釉质中镁的分布与出生前形成的釉质完全一致，而含量前者较后者低。同时，出生后形成的釉质中微孔容量分布方面的差异也比出生前形成的釉质小。

钠和钾的分布型与镁十分相似，也是从釉面向牙本质，含量逐渐增加，不过变化程度较小，碱金属在磷灰石中有明显的溶解性。与镁不同的是钠和钾不像镁那样在牙本质中的含量明显高于在釉质中的含量。出生前和出生后形成的釉质中钠、钾的变异相当小。

氟和氯的分布型显示，近釉质表面含量高，越向内部含量降低。这可能由于牙齿萌出后即与口腔

接触，从而使釉质最外面的晶体中氯和氟的含量维持在一较高水平，而且氯和氟还能沿晶体表面或通过微孔向釉质内部扩散。可是氟的扩散率比氯要小得多。氟的分布比氯还要不规则，表明氟可以选择性地通过釉质中一些有结构缺陷的部位。氟在出生后形成的釉质中比在出生前形成的釉质中变异要大。可能由于出生后营养状态的变化更大，从而直接影响氟在釉质中的结合。另一方面，氯在出生形成的釉质中变异很小。

锶很容易取代磷灰石中的钙，分布很均匀，在牙颈部含量较高。用釉质薄切片技术已经证明钙在釉质中的含量呈现一定的局部变异，锶的分布型类似于钙的分布型。

二、蛋　白　质

成熟牙釉质平均有机物含量占其重量的0.4%～0.8%包括蛋白质、脂肪、枸橼酸盐、乳酸盐和碳水化合物

恒牙牙釉质内的有机物含量低于乳牙，恒牙有机物为0.4%～0.8%，乳牙为0.5%～0.9%，大部分有机物分布在牙釉质的带状结构内，如釉板、釉梭、釉丛、釉柱间质和锐兹线。

（一）牙釉质蛋白质种类

釉质蛋白（enamel protein）是细胞外基质蛋白，是牙胚发育后期，由成釉细胞合成并分泌进入釉基质中，据其电泳特征及氨基酸组成的不同，可将釉质蛋白分为釉蛋白（enamelin）和造釉蛋白（amelogenin）两大类。不同种属的釉质蛋白在生化特征和氨基酸组成是相似的，但在分子量大小和蛋白质等电点方面有所不同。人釉质蛋白分子量为70kD、28kD、24kD、20kD，而鼠的釉质蛋白的分子量则为70kD、20kD、18kD、16kD。成釉蛋白呈疏水性，脯氨酸和谷氨酸含量丰富，分子量大小在20～30kD之间。釉蛋白呈亲水性，并有糖基化，分子量大约在40～70kD之间。釉质蛋白含有17种氨基酸。

成釉蛋白主要存在于早期矿化的牙釉质基质中，而釉蛋白与羟磷灰石晶体紧密结合。釉质蛋白质含量随牙齿的矿化过程不断变化。大多数成釉蛋白在釉质矿化中丢失，而釉蛋白变化不大。

生化及免疫细胞化学研究均显示，牙胚中成釉蛋白的含量高于釉蛋白。成釉蛋白和釉蛋白主要存在于钟状期以后的成釉细胞浆中，以及细胞外釉基质中，尤以成釉细胞与釉基质交界部位最多。

1. 成釉蛋白　成釉蛋白含丰富的脯氨酸、亮氨酸、组氨酸和谷氨酸，不含胱氨酸。分子量约5000～30000，与羟磷灰石晶体结合较为疏松。釉质发育早期以高分子量蛋白质为主，后期则以低分子量为主。与其他的结构蛋白，如胶原、角蛋白不同，成釉蛋白是疏水性的，溶于氯仿等有机溶剂中，用盐酸胍缓冲液可以提取牙釉质中的成釉蛋白。

2. 釉蛋白　釉质蛋白含丰富的天门冬氨酸、丝氨酸、甘氨酸，主要位于已矿化的牙釉质中，分子量10000～70000，与羟磷灰石晶体结合紧密，用EDTA-胍缓冲液可以提取釉蛋白。釉蛋白在牙釉质内的分布是不均匀的，接近釉牙本质界处分布最多。化学分析发现，釉蛋白含4%氨基己糖，4%的涎酸。因此认为它是一种糖蛋白。

牙釉质蛋白不同于胶原和角蛋白。从牙釉质蛋白质的氨基酸分析谱可以看出脯氨酸的含量较高，几乎占氨基酸总量的1/4，其次是谷氨酸、组氨酸、甘氨酸和精氨酸，羟脯氨酸和赖氨酸极少，无胱氨酸，胶原蛋白的氨基酸分析结果，含丰富的羟脯氨酸和甘氨酸。因此，可以认为釉质蛋白不是胶原蛋白。

角蛋白分子中，半胱氨酸含量占10%，牙釉质蛋白中不含半胱氨酸。分析蛋白质中碱性氨基酸的组成，可以发现角蛋白的组氨酸:赖氨酸:精氨酸的比值为1:3:3～1:4:12，而牙釉质蛋白质的比值为3:1:1。因此，釉质蛋白不是角蛋白。

（二）牙釉质蛋白质的主要特性

1. 非均一性　釉质蛋白质，尤其是发育期的釉质蛋白质是非均一性的蛋白质。从发育期釉质中提取到水溶性和低离子强度中性缓冲液溶解性成分，这些成分含更高的脯氨酸、谷氨酸和组氨酸，更具有发育期釉质蛋白质的特征。在釉质成熟过程中这三种氨基酸浓度明显下降而甘氨酸和丝氨酸浓度则相对升高。Glimcher认为发育期釉质蛋白质特征性成分的丢失可能与釉质棱柱体内物质有关，而留存下来的富含丝氨酸成分则可能与棱柱鞘有关。Burgess等观察了牛釉质发育过程5个阶段的进行性变化，发现在成熟过程中不仅蛋白质总量减少且

各种氨基酸丢失的程度不同（从15.9%～0.63%），进而推测釉质中含有不同种类的蛋白质，且它们的丢失速率不同。Burgess用尿素一淀粉凝胶电泳从发育期釉质蛋白质分离出7种明显的成分，以电泳速率快慢依次编号为C、E、G、H、I、J和K. 其中以C带占优势，J带次之。钙化过程中作连续的电泳分析表明C带明显下降而J带则相对恒定，氨基酸分析显示C带是富含脯氨酸和谷氨酸的蛋白质。Fincham用18%聚丙烯酰胺凝胶电泳分离釉质蛋白质得到一条主带，5条比较明显的带及12条细小的带。Weidmann等采用凝胶过滤法和离子交换层析法分析发育期釉质蛋白可溶性成分得到两个紫外吸收峰，主峰相当于电泳C带另一个峰则相当于电泳H和J带。

2. 可逆性聚合-解聚性　蛋白质在水溶液中存在可逆性的聚合-解聚特性，其平衡点取决于蛋白质的成分及在当时条件下的浓度。

发育期釉质蛋白质可逆性聚合-解聚特性的基础是蛋白质分子间的相互作用力。包括氢键、疏水键、分子间的静电力。在分离蛋白质时要阻止各种分子间相互作用力的产生有一定的困难。凝胶电泳是分离釉质蛋白质最为有用的方法，它不但能分离到较多种类的蛋白质而且还能分解在层析柱上具有同源性的成分。目前认为可逆性聚合-解聚特性对于理解釉质基质在成熟过程中的变化有指导意义。

对成熟期釉质蛋白质的研究显示大多数是分子量小于3500的游离氨基酸和小肽，约10%成分的分子量在30000左右，它们是含有90%～95%糖类的糖蛋白。糖类成分包括葡萄糖、半乳糖、甘露糖和岩藻糖．半乳糖胺的量超过葡萄糖胺。氨基酸分析显示上述成分均以天门冬氨酸、丝氨酸、丙氨酸为主。由此推测质成熟过程中各种蛋白质成分的丢失有区别，早期主要是富含脯氨酸和组氨酸的蛋白质丢失。

将SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳技术和氨基酸分析技术结合起来研究人成熟釉质中可溶性和不溶性蛋白质的含量和特征，认为成熟釉基质是一个复合系统，它包含游离氨基酸主要是酸性氨基酸，一些单体蛋白质及大量大小不等的蛋白质聚合体。不同类型的单体通过共价键和非共价键发生联合和聚集而形成主分子量的蛋白质。成熟釉质基质存在由单体蛋白质聚合而成的高分子量蛋白质，聚合体与单体两者间保持平衡。至于存在哪些类型的单体蛋白质目前还不清楚。

（三）牙釉质蛋白质的生物学作用

1. 诱导矿化作用　釉质的矿化是由基质中蛋白质诱导的，蛋白质是功能旺盛的成釉细胞的分泌产物。尽管目前对釉质形成的研究已有大量的形态学及生物化学方面的资料，但是对于釉质矿化的确切机制尚不清楚。主要是由于提取和分离牙釉质蛋白质相对困难，实验结果的重复性问题。

Fearnhead首次在大鼠牙釉质中分离出了一种粒状前体物质（granulat precusor substance），它是由成釉细胞分泌至胞外间隙内，继而在其周围出现矿化。这种物质称为点彩物（stippled material）。点彩物是成釉蛋白的分解物，成釉蛋白的分解-聚合是一个可逆过程，该蛋白对温度及pH很敏感，这种特性可能与调节晶体生长有关。

在金地鼠分泌期牙釉质中发现，童氏突周围细胞外间隙内有高电子密度物质，呈滴水状或颗粒状，它们与童氏突内的分泌颗粒在结构和染色特性上是一致的，只是体积大一些。在电镜下，它可与釉质矿化前缘相结合，晶体在其周围形成。在年轻牙釉质中，还可形成网状结构，晶体包埋其中。因此，在晶体生长和/或定向方面起重要的调节作用。

运用固相磁共振光谱研究婴幼牛牙釉质基质发现，70%的肽链为同向异性运动，其他多肽呈严格的各向异性运动，前者为存在于釉柱间的成釉蛋白，后者为不易运动的结构蛋白——釉蛋白。成釉蛋白在生理条件下具有凝胶触变（thixotropic gel）效应，晶体的生长可致凝胶沿着釉柱方向溢出，采用X线衍射技术对釉蛋白进行研究，发现为β交叉衍射模式，证明为结构蛋白。釉蛋白的多肽链通过共价键将磷与氨基酸羟基端相连，然后与Ca^{2+}结合，作为矿化的早期核，对晶体的定向及晶体的大小起重要作用。

由于许多排列规则的羟磷灰石晶体的生长，使成熟牙釉质的结构和物理性质发生明显的变化，釉质蛋白质为羟磷灰石晶体的形成起基质作用。超微结构观察成熟牙釉质，发现在有机相内有细的原纤维网，在晶体的表面也有有机鞘，可能是正在生长的晶体压迫蛋白质所致。

用放射性同位素标记氨基酸技术证实，发育中牙釉质的蛋白质经常变化。正在合成牙釉质基质的

部位，标记物很快分散透入到牙釉质全层。

釉质蛋白质为羟磷灰石晶体的生长提供良好的环境。蛋白质分子的定向性使晶体在牙釉柱方向迅速生长。随着晶体厚度的增加，蛋白质辅助从牙釉质表面供给生长着的晶体以足够的钙和磷酸盐。

关于釉质蛋白质在釉质成熟过程中消失的机制尚不清楚。在牙釉质成熟的过程中，蛋白质通过成釉细胞离开牙釉质。

釉质中的有机相构成贯通整个釉质的互有联系的管道系统。当釉质中矿化成分增加时，釉质内部压力增高，迫使蛋白质从管道系统被挤出釉质。也可用釉质蛋白质可逆性聚合-解聚特性来解释釉质成熟时釉质蛋白质丢失的机制。在矿化程度较高的区域釉质蛋白质解聚，从而降低了含蛋白质液体的粘性或使凝胶态转为液态，使之流出。当矿化相和有机相相对平衡时，釉质蛋白质发生再聚合，使局部的粘性或凝胶化作用增强。在釉质成熟过程中解聚-聚合作用反复发生直至完全钙化。釉质蛋白质降解的机制虽不十分明了，但可以肯定釉质蛋白质的降解是基质吸收的先决条件，并可能与磷灰石晶体的生长和定向有关。

2. 与脱矿的关系　牙釉质脱矿过程中蛋白质的作用尚不清楚。病理学观察发现脱矿使牙釉质的透明度降低，说明可能存在有机成分的变化。用扫描电镜观察不同脱矿程度的正常牙和氟斑牙中蛋白质变化，氟斑牙中蛋白质含量高于正常牙，脱矿程度低。因此，认为釉质中蛋白质可能可以降低釉质中离子扩散，阻止脱矿发展。

牙釉质脱矿过程中，蛋白质丢失有以下几种模式：

(1) 外源性酸扩散进入牙釉质，致牙釉质早期脱矿。

(2) 在矿物质溶解过程中或脱矿完成后，酸性蛋白质发生溶解。

(3) 釉柱间隙扩大，增加酸浸入，溶解的蛋白质向外扩散，部分溶解的晶体形成新的蛋白质结合点。

(4) 分子量大的蛋白质溶解后自发性地沉积在釉柱间隙或新形成的蛋白质结合点。

(5) 羟磷灰石晶体与酸性蛋白质有很高亲和力，使蛋白质重新沉积在新生长的晶体表面。

牙釉质蛋白质的作用是复杂的。在牙釉质矿化中，蛋白质可以作为羟磷灰石晶体生长的模板，调节晶体形成的大小和方向，在脱矿过程中，蛋白质丧失与矿物质的丢失同时存在。牙釉质经 240 小时脱矿，矿物质丢失总量 16mg/cm^2。蛋白质丢失量为 3μg/cm^2，即 0.018% 蛋白质在脱矿过程中丢失。

如果牙釉质表层蛋白质含量高，蛋白质可以包绕羟磷灰石晶体，缓冲酸的侵蚀，减少脱矿的发生和发展。

可以认为，蛋白质在牙釉质发育过程中的变化以及釉质矿化中发挥了一定的作用，也与牙釉质脱矿，釉质龋的形成有密切的关系。牙釉质蛋白质的作用是非常复杂的，在釉质成熟过程中，它可能作为釉质晶体生长的模板，调节晶体形成的大小及沉积方向，在釉质龋坏过程中、蛋白质丧失与矿物质丧失是同时存在的，两者的关系尚需进一步研究。

3. 对牙本质形成的影响　釉质蛋白在釉质的生物矿化和结构形成方面具有重要的作用，其结构上的改变可导致釉质发育不全。在牙胚发育中，上皮-间充质的相互作用对于成釉细胞、成牙本质细胞的分化至关重要。近来研究发现，在釉质钙化之前，成釉细胞分泌的釉质蛋白可异位进入成牙本质细胞，成牙本质细胞通过细胞摄粒作用（endocytosis）摄取釉质蛋白。

釉质蛋白具有类似单核-巨噬细胞蛋白的抗原决定簇。成骨细胞与来自单核-巨噬细胞谱系的破骨细胞的相互作用发生在骨形成的早期，巨噬细胞生长因子可影响成骨细胞的分化。因此，釉质蛋白与单核-巨噬细胞具有相同的抗原决定簇，可能意味着，釉质蛋白在牙本质形成方面可能具有类似单核-巨噬细胞在骨形成中的作用。牙胚的器官培养发现，低分子量的釉质蛋白对于成牙本质细胞的最终分化是必需的。因此，釉质蛋白在牙本质形成方面可能具有作用。

三、其它成分

牙釉质中，水占体积的 12%，重量的 4%，一部分水与无机成分结合，另一部分与有机成分结合。在牙釉质内，羟磷灰石晶体与水结合，水构成晶体水合外壳。羟磷灰石晶体在水合外壳的水呈游离状态，可以发生交换。

牙釉质的脂含量占重量的 0.5% ~ 0.6%，用染色分析法研究牙釉质中的脂肪。发现龋病病变程度不同，着色显著不同，这可能与脂肪的释出有关。牙釉质中，枸橼酸平均含量 0.02% ~ 0.1%，牙釉质表层和釉牙本质界含量高。

四、表层牙釉质的化学组成特点

牙釉质在萌出前期，其表面晶体与邻近的组织液环境之间处于动态平衡。生理体液中的大量离子进入晶体的水合层内和晶格的表面。进入萌出后期，牙釉质表面与唾液、龈沟液处于平衡状态。牙釉质表面和口腔体液之间持续的生物化学改变，使表面牙釉质的组成发生变化，造成牙釉质的无机成分组成从表面到内部出现了浓度梯度。绝大多数表面牙釉质和环境中离子和分子的扩散反应是可控制的，这便造成了表面牙釉质和牙釉质内层的组成不同。

牙釉质表面成分具有明显的浓度梯度。采用微切法或酸蚀技术可以获取牙釉质外层的标本，分析发现表层牙釉质含更多的矿物盐，且更致密。成熟牙釉质表面对酸的溶解性降低，对龋蚀破坏有一定的抵抗力。组织学和显微放射照像研究早期釉质龋损，发现牙釉质的表层下出现明显的脱矿，而表层相对完整。表层和表层下牙釉质的成分的差异随年龄增大，趋于稳定，这种变化是萌出后牙釉质化学变化的特征。

已经发现表面牙釉质比表层下釉质含更多的钙、氟、锌、砷、锡、铁、铅。另外，表层的碳酸盐、镁、钠的含量最低，近釉牙本质界逐渐增加，釉质矿化后，钾、磷酸盐的浓度相对稳定，这说明牙釉质表面的化学变化主要涉及磷灰石晶体的表面，晶体结构内部很少受波及。

表面牙釉质含极少量的水，有机成分相对较高，在表层下稍微减少，到釉牙本质界逐渐增多。

第二节 牙釉质的物理化学性质

一、硬　　度

釉质的主要成分为羟磷灰石，其硬度与羟磷灰石相近似。但由于生物体的变异性，不同牙之间，不同牙面的硬度有一定差异。

牙萌出后硬度逐渐增加。因此，不同年龄牙的硬度不同，一般来说老年恒牙硬度＞年轻恒牙＞成熟乳牙＞不成熟乳牙。其中老年组内各牙之间的硬度变异最大，年轻乳牙次之，年轻恒牙最小。这种差异可能与个体口腔内无机盐浓度有关。硬度高的牙抗龋能力可能比硬度低的牙强。牙表层至釉牙本质界处的硬度值有逐渐降低的倾向，但无统计学意义。牙硬度改变是牙釉质特殊代谢的结果，不是单纯的物理化学变化。釉质内 1/3 由于有机物成分较多，且分布无规律，硬度值差异较大。

二、密度、比重

表面牙釉质的密度最高，近釉牙本质界处则最低，未萌出牙的釉质密度低于已萌出牙，乳牙釉质的密度低于恒牙。可能与萌出后牙釉质的继续矿化有关。

牙釉质的比重随年龄而改变，直到中年。不同种属牙釉质比重有一定的差异。

三、晶　体　学

釉质为长形羟磷灰石晶体，晶体间有有机质和水组成，由于晶体组成了牙釉质的大部分，牙的性质与羟磷灰石晶体相似。

牙釉质内晶体最初以长，薄条状出现，平均长度为 100nm，排列无规律性，随晶体的不断生长，薄条状晶体变为六角形，排列逐渐有序。晶体完全成熟后，长 100 ~ 200nm，宽 20 ~ 40nm，与骨相比，约为骨晶体的 5 ~ 10 倍，晶体大小因研究方法不同有差异。

晶体形态可分为偏平六角形，无规则六角形，柱状六角形，少数为长方形。偏平六角形晶体点数多，其宽与厚之比为 1.99。每个晶体周围多有一层蛋白质包绕，具体成分不清。由于标本制作时晶体的断裂面不同，电镜下晶体有三种不同的表现，在观察晶体结构时应加以注意。①窄但密度高；②宽但密度低；③板状结构。晶体的长度一致，而厚度和宽度不同说明晶体在核化过程中有融合现象，釉质发育过程中，靠近成牙本质细胞层最初有 1240/μm^2 个晶体，而距釉表面 200μm 内有 781/

μm^2个晶体，成熟釉质内为588/μm^2，约减少了35.5%。

在高倍电子显微镜下，釉晶显示两种不同类型的横纹，其一是晶内的周期纹，每间隔0.82nm一条，纤细；另一种位于晶体中部，色暗，有人称其为暗线。在不同焦距下，暗线表现不同，散焦时暗线清晰可见，聚焦后暗线反而消失，过焦时暗线变为白色线条，两侧出现两条稍暗的黑带。暗带分布无区域性，表层区晶体内也有暗线代表双晶体的分界线，与晶体方向有关。晶体发生中心与后生长的部分不同，两者交界处为暗线，或是由于晶体矿化后有机物残留引起。暗线形成与晶体成分分布有关，受F、Cl、CO_2、Mg、H_2O等化学元素和分子的影响。当CO_2代替A位上的羟基时，100°晶体面轻微扩张，Cl原子有类似作用。F则可引起100°晶面的轻微收缩。早期釉质龋损的时候，也有暗线出现，从化学角度来说，釉质内最先丧失的是CO_2。因此，暗线可能代表了晶体内最早溶解的部位。用磷灰石晶体作酸溶解实验，结果首先溶解的部位是柱中心，后沿C轴进展，OH位于磷灰石晶体的中心，与C轴一致，故釉晶溶解是由于晶体内部OH被取代的结果。扫描电镜研究人牙釉质酸蚀图证明晶体方向与溶解有关，当酸蚀与釉柱平行时，主要为釉柱头部的损害，酸垂直于釉柱时，多为柱间质的丧失。众所周知，釉柱头部的晶体平行于C轴排列，尾部晶体与头部晶体之间有一定角度，头尾交界处最明显，通常为40°～65°。因此，同一平面的酸蚀可产生同一平面受损程度不同的现象。

表层无釉柱区内晶体彼此平行，与牙表面垂直。多为小晶体，也伴有不规则分布的板状大晶体。小晶体平均宽度为10nm，而大晶体可达500nm。晶体密度由外向内逐渐增加，电镜下釉质最表层的晶体排列疏松，晶体间有原始釉小皮伸入。离子供应也可来源于细胞间的扩散通道，晶体增长是外源性的。表层区内大晶体是由于小晶体之间釉小皮钙化的结果。小晶体排列疏松，有微孔存在，为酸进入溶解釉质提供了通道。

乳牙与恒牙表层无釉柱区内晶体与下方晶体的角度不同，乳牙为26.9°±7.6°。恒牙不稳定，可能与牙釉质表面垂直。乳牙无釉柱区的特性及晶体角度与恒牙的不同，说明单用表面区内晶体彼此平行，垂直于表面来解释表层区的形成是不够的。

牙萌出后，其矿化过程仅持续很短一段时间，而釉质内晶化值在萌出很长一段时间后才达最大值。因此，萌出前后牙表面晶体形态是不同的。

四、增龄性改变

年轻恒牙牙釉质呈乳白色或淡黄色。随年龄增加，牙釉质逐渐显暗黑色。可能与牙釉质及牙本质的化学成分改变有关。

初萌牙渗透性较好，用无机盐，有机质和同位素标记的方法都可证明釉质具有半透膜的性质，它允许小分子和水进入，大分子则不能进入。用新鲜牙作渗透实验，将油覆盖在牙面上，经一段时间后，可见油膜下有水滴形成。随着年龄的增加，牙釉质渗透性逐渐减少，微量元素的变化常不稳定，但氟的含量有持续增加特点。

第三节 影响牙釉质化学组成的因素

（一）牙齿的部位

在牙的不同部位，其化学组成不同，在牙釉质最外层0.1mm比其余部位致密，朝釉牙本质界，密度逐渐下降，硬度测定结果也表明，釉质外表面的硬度大于内面，X-衍射研究表明釉质接近釉牙本质界，钙化密度递减，内外差异不超过4%。

牙本质的外层0.1mm（离开釉牙本质界）密度稍低于其他部位。分析乳牙冠、根部牙本质的矿化密度可以发现，从表面到髓腔密度递减。

（二）牙齿形态

不同牙齿的组成差异的研究甚多，结果证实表面釉质含氟前牙高于磨牙，釉质的蛋白含量磨牙又高于前牙。

恒牙与乳牙的组成差异不大。乳牙釉质有机物含量稍大于恒牙釉质，不同性别的牙组成无差异。

（三）年龄

随年龄增长，牙渗透性减低，其化学组成变化逐渐变小。

（四）龋损的影响

有学者想通过测试牙齿的组成来预测该牙是否可疑患龋，大多数研究是比较龋牙完整部分的牙釉

质与非龋牙的牙釉质的组成，结果令人失望，原因是非龋牙可能最终龋坏，龋牙的剩余部分可能不患龋。非龋牙的釉蛋白的一些氨基酸组成不同于龋牙的剩余部位，但未见进一步研究。

牙齿的组成可能与抗龋力有关，食物可以降低釉质的 P:CO_2 比值，增加牙对龋的敏感性。

第四节 牙本质、牙骨质生物化学

牙本质和牙骨质来自于间质细胞，其化学组成相似于骨组织。主要化学成分是矿物质，占重量的70%，有机物质和水分占30%。矿物质中以羟磷灰石为主，但磷灰石晶体的矿化程度均低于牙釉质羟磷灰石晶体。

一、无机成分

牙本质、牙骨质的无机成分主要是碳磷酸钙矿物相，带有少量的钠、镁、氯以及大量的微量元素，含量最高是氟。由于其无机成分组成的多样性、复杂性，给准确测定带来一定的困难。因此，无机成分的分析结果可因不同个体，不同牙齿，不同部位以及不同的标本处理方法和分析方法出现较大的差异。不同年龄的牙齿，微量元素的组成有一定的差异。

表 9-1-2 例出了牙本质内主要无机成分

表 9-1-2 牙本质的主要无机成分

组成	牙本质	骨
Ca	26~28(重量%)	24.4
P	12.2~13.2(重量%)	11.2
CO_2	3~3.5(重量%)	3.9
Na	0.7(重量%)	0.5
Mg	0.8~1.0(重量%)	0.3
Cl	0.4(重量%)	0.01
K	0.02~0.04(重量%)	0.2
F	50~10000(ppm)	5000
Fe	60~150(ppm)	
Zn	200~700(ppm)	
Ca/P(重量比)	2.10~2.20(ppm)	2.15
Ca/P(摩尔比)	1.6~1.7(ppm)	1.66

采用同位素激光X射线荧光分析法测定了正常牙骨质和患牙周病者牙骨质的微量元素，发现牙骨质的微量元素组成受到周围组织健康状况的影响较大，在炎症期间，牙骨质内一些微量元素的含量增高如钙、铁，而一些元素的含量则减少如锌、锶。在牙骨质的不同部位，微量元素的组成也有一定的差异。

二、有机成分

牙本质、牙骨质的有机物约占20%，是成熟牙釉质的40倍，主要有机成分为胶原、非胶原蛋白、枸橼酸盐和脂质等成分。

（一）胶原成分

牙本质的主要有机成分是胶原。在靠近牙釉质处的胶原含量更高，这部分牙本质呈低密度。牙本质胶原中赖氨酸的含量高于皮肤。牙本质经脱矿处理后，胶原成分中的磷借低聚糖联结到非胶原成分——磷蛋白分子上。每1000个氨基酸碱基有5个磷酸盐基团，数量多于骨和皮肤胶原。

生化分析结果表明，牙本质胶原所含的氨基酸组成与其他哺乳动物组织，如骨、腱有相似的结构。甘氨酸、丙氨酸、脯氨酸和羟脯氨酸4种氨基酸占残基总量的2/3。

胶原原纤维对矿物盐有较大的吸引力。原纤维的表面有一层硫酸粘多糖，能吸收矿物盐到牙本质基质中，确切机制尚不清楚，目前认为与钙磷酸或羟磷灰石晶体的晶核沉淀在原纤维之间的粘合物质上或原纤维上有关。随着沉积，晶核变大，小颗粒的晶核融合成球体，形成钙球而矿化。

牙本质胶原的排列比软组织胶原杂乱，一般需要放大数倍方可观察到单个纤维成分。牙本质胶原细胞内的纤维间隙为0.6mm，而软组织内仅0.3mm。磷离子的直径为0.4mm，可以渗入硬组织的分子间隙。因此，牙本质胶原纤维有足够的间隙容纳羟磷灰石晶体。

牙本质胶原比软组织胶原稳定，对酸有强的抵抗力，这种稳定性是由于胶原的高度铰链结构。牙本质、牙骨质胶原有大量交叉链。

（二）非胶原成分及作用

1. 牙本质非胶原蛋白的组成　牙本质基质中约9%~10%是非胶原蛋白，其中70%在EDTA脱矿中溶解，剩余30%与胶原连结。自70年代以来，牙本质中的非胶原蛋白（NCP）逐渐被分离出来，并给予鉴定。目前已知的主要有：磷蛋白、γ-

羧基谷氨酸蛋白、粘蛋白、骨粘连蛋白、骨形成蛋白、牙本质基质蛋白Ⅰ等。

（1）磷蛋白：磷蛋白约占牙本质NCP的1/2。分子中磷酸含量较高，为20%～26%，氨基酸组成也有特殊性，其中33%～40%为天门冬氨酸，50%～55%为丝氨酸或磷酸丝氨酸，因此磷蛋白中80%以上的氨基酸残基为带负电荷的磷酸基团，使这种蛋白具有强酸性，并带多价负电荷，是目前所知的酸性程度最大的蛋白，等电点为1.1。磷蛋白由于磷酸化程度和氨基酸组成有一定差异，大致以低磷酸化和高磷酸化两种形式存在，其分子量也不完全确定，大鼠磷蛋白的分子量为30～100kD，小鼠磷蛋白的分子量为72kD，牛磷蛋白的分子量为35～158kD。磷蛋白为矿化组织的基质蛋白，由成骨细胞或成牙本质细胞合成。

（2）γ-羧基谷氨酸蛋白：γ-羧基谷氨酸蛋白是牙本质中另一类NCP，约占牙本质NCP的1/3。这类蛋白中含有特殊的氨基酸残基即羧基谷氨酸。目前已知这种蛋白以两种形式存在，即基质γ-羧基谷氨酸蛋白（简称MGP）和骨γ-羧基谷氨酸蛋白（简称BGP）。MGP的分子量为15kD左右，约由79个氨基酸组成，其中包括5个γ-羧基谷氨酸、2个二硫键；BGP的分子量小于6kD，约由50个氨基酸组成，其中含3个γ-羧基谷氨酸，1个二硫键。目前认为，该类蛋白在牙本质最初矿化之前由成牙本质细胞合成和分泌。

（3）粘蛋白：粘蛋白在牙本质NCP中的含量居第三位，该类蛋白的主链两侧结合有许多氨基葡聚糖侧链。由于侧链不同，其分子大小、结构也不相同，牙本质中的粘蛋白分子较小，侧链较少，主要为硫酸软骨素4和硫酸软骨素6，还有少量杂化的硫酸软骨素B。前期牙本质和牙本质中均有粘蛋白存在，但分布于牙本质中的粘蛋白只含硫酸软骨素4。

（4）其他牙本质非胶原蛋白：牙本质中存在骨粘连蛋白，占牙本质NCP的4%～6%，为一种钙结合的磷酸化糖蛋白，分子量为32.7kD，含10%糖类、0.5%磷酸，天门冬氨酸和谷氨酸含量较高。骨粘连蛋白主要分布在成牙本质细胞及前期牙本质中，而管间牙本质中较少见。牙本质基质蛋白Ⅰ是一种富含丝氨酸的酸性蛋白。牙本质唾液蛋白约占牙本质非胶原蛋白重量的5%～8%，其中包括30%碳水化合物和10%唾液酸，该蛋白富含谷氨酸、丝氨酸和甘氨酸，这些蛋白均尚在进一步研究中。

2. 非胶原蛋白在牙本质矿化中的作用　关于NCP在牙本质矿化中的作用，多数学者研究认为：牙本质NCP中的磷蛋白、γ-羧基谷氨酸蛋白、粘蛋白等可与胶原以共价键形式相结合，吸附于胶原。结合在胶原上的这类蛋白可络合钙磷等矿物质，使其沉积于胶原，形成矿物质晶体，诱导牙本质矿化。

牙本质非胶原蛋白为一类带负电荷、富酸性的蛋白，可与胶原结合，并以胶原为支撑物，络合钙、磷离子，诱导其沉积于胶原形成晶体；而可溶性的非胶原蛋白又可抑制钙、磷离子沉积于已形成的晶体上。故而在牙本质矿化中起诱导和调节作用。

第五节　牙周组织的生物化学特性

胶原是牙周组织包括牙龈、牙周膜、牙槽骨和牙骨质的主要蛋白质，在化学上是一组以含甘氨酸和其他二个氨基酸，即GLY-X-Y为基本重复单位，以三链螺旋结构为特征的蛋白质。

一、牙周组织中的胶原

（一）正常牙周组织的胶原组成

胶原是牙周组织的主要蛋白成分，不同类型的胶原在不同的组织和部位呈特征性分布，牙周组织也不例外。在正常的牙龈结缔组织，Ⅰ型和Ⅲ型胶原是主要的胶原类型，另有少量的Ⅳ和Ⅴ型胶原，其中Ⅰ型胶原约占总胶原含量的85%～87%，Ⅲ型胶原占12%～13%；牙周膜以Ⅰ型和Ⅲ型胶原为主，另有少量的Ⅴ型胶原；牙槽骨与其他骨组织一样，其胶原主要为Ⅰ型胶原；而牙骨质的胶原为Ⅰ型胶原和少量的Ⅲ型胶原。

（二）牙周病变过程中牙龈胶原的改变

1. 胶原含量的减少　比较正常和牙周炎部位牙龈结缔组织胶原含量，发现病变部位牙龈胶原的含量明显减少，对牙龈胶原的生化分析显示，病变部位牙龈胶原的量减少了60%～70%，对手术切除的严重炎症的牙龈组织生化分析发现，炎症牙龈

组织胶原含量的下降主要为酸溶性胶原的下降，而盐溶性胶原无明显下降。

炎症部位牙龈胶原含量的下降，有两方面的机制，首先是在炎症过程中，胶原的破坏增加，在炎症的局部组织，成纤维细胞、中性白细胞、单核巨噬细胞对胶原纤维的吞噬活性增强。除了胶原破坏增加外，局部胶原的产生也受到抑制是局部胶原含量下降的重要原因。近年的研究发现，牙龈胶原的代谢非常快，胶原的产生受抑制可能是炎症部位牙龈胶原减少的主要原因。

2. 胶原类型的变化　在牙周炎的牙龈结缔组织中，不仅胶原的量发生了变化，胶原的质也发生了改变，其变化包括三个方面：①Ⅴ型胶原的相对含量明显上升，在正常的牙龈结缔中，Ⅴ型胶原约占总胶原含量的2%，但在炎症部位的牙龈结缔组织中，Ⅴ型胶原占总胶原高于8%。②Ⅰ型胶原三聚体的出现，Ⅰ型胶原三聚体是由三条相同的α1（Ⅰ）组成，而与正常Ⅰ型胶原〔α_1（Ⅰ）〕$_2$ α2（Ⅰ）不同，它在正常的牙龈组织中不存在，但存在于皮肤、胚胎组织和某些肿瘤组织。③Ⅲ型胶原的相对含量下降，在炎症的牙龈结缔组织中，Ⅲ型胶原占总胶原含量小于5%。炎症部位牙龈结缔组织胶原的这种变化，一方面可能是由于不同类型的胶原对胶原酶的敏感不同，如Ⅲ型胶原对胶原酶的敏感性远高于Ⅴ型胶原，这可以部分地解释为什么在炎症部位Ⅲ型胶原相对减少而Ⅴ型胶原相对增加，另一方面可能是炎症部位牙龈成纤维细胞生物行为的改变，因为从牙周炎部位来的牙龈成纤维细胞在体外培养中，其分泌的胶原蛋白也有类似的改变。

二、牙周组织中的蛋白多糖

蛋白多糖（proteoglycans）是牙周组织的非胶原细胞外基质，由核心蛋白和共价连接到核心蛋白的氨基多糖（glycosaminoglycan）组成的大分子，结合到每个核心蛋白的氨基多糖从1个分子到大于150个分子不等。氨基多糖是长的不分支的，以二糖为重复单位的多糖，它们之所以称为氨基多糖是因为它们的二糖单位中总有一个氨基糖（N-乙酰氨基葡萄糖或N-乙酰氨基半乳糖），在多数情况下，这个氨基糖是硫酸化的，第二个糖是葡萄糖醛酸，只有硫酸角质素例外，它含的是D-半乳糖而不是葡萄糖醛酸。常见的氨基多糖有透明质酸、硫酸软骨素4、6，硫酸角质素、硫酸肝素。

核心蛋白在蛋白多糖中的比例变化很大，氨基酸组成也颇具特点，丝氨酸、甘氨酸、脯氨酸和谷氨酸是核心蛋白的主要氨基酸。

（一）牙龈的蛋白多糖

采用电泳、酶解和化学鉴定技术证实，人牙龈含有透明质酸、硫酸肝素、硫酸皮肤素和硫酸软骨素4。硫酸皮肤素是存在于牙龈的主要氨基多糖，占总氨基多糖的60%，硫酸肝素含量较少只占7%，而透明质酸和硫酸软骨素占剩下的33%，硫酸氨基多糖的分子量从硫酸肝素的15 ,000到硫酸皮肤素的25 ,000，透明质酸的分子量最大，为360 ,000。人牙龈成纤维细胞体外培养能合成上述4种氨基多糖，且氨基多糖之间的比例也与体内一致。

牙龈结缔组织存在氨基多糖是无庸置疑的，然而牙龈上皮是否存在氨基多糖却长期争论不定。近年来，采用放射自显影技术、电子显微镜技术和生化分析技术证实，牙龈上皮也存在氨基多糖，约占组织干重的0.07%，包括透明质酸、硫酸肝素、硫酸皮肤素和硫酸软骨素4，其中硫酸肝素最多，约占总氨基多糖的60%。

对牙龈上皮和结缔组织蛋白多糖的研究显示，至少有三种蛋白多糖，它们的氨基多糖组成和分子重量各不相同，这些蛋白多糖含硫酸肝素、硫酸皮肤素或硫酸软骨素，含量最多的是一个分子量非常小的富含硫酸皮肤素的蛋白多糖，另外有一个中等分子重量的富含硫酸软骨素的蛋白多糖和一些大分子量的硫酸软骨素蛋白多糖和硫酸肝素蛋白多糖，人牙龈成纤维细胞体外培养也能合成上述三种蛋白多糖。

（二）牙周膜的蛋白多糖

蛋白多糖在牙周膜至少在两个方面起着重要作用：①因为它们是高度亲水性的，有助于牙周膜在咀嚼压力下水分排出后对水的再吸收；②与牙周膜内大量的胶原纤维发生相互作用。透明质酸、硫酸肝素、硫酸皮肤素和硫酸软骨素被证实存在于牙周膜，其中硫酸皮肤素是牙周膜中主要的氨基多糖。有两种蛋白多糖被发现于牙周膜，即硫酸皮肤素蛋白多糖和硫酸软骨素——硫酸皮肤素蛋白多糖，蛋白多糖中氨基多糖的分子量为18,000 ~20,000 。

（三）牙槽骨和牙骨质的蛋白多糖

关于牙槽骨蛋白多糖的研究甚少，目前的资料来自对长骨的研究。硫酸软骨素4是骨的主要氨基多糖，另外还有少量的透明质酸、硫酸软骨素6、硫酸皮肤素和硫酸角质素。有两种主要的蛋白多糖存在于骨组织，一种存在于矿化的基质中，一个小的核心蛋白结合有1～2个硫酸软骨素链；另一个大的蛋白多糖发现于新形成的骨，在胶原纤维间与纤维平行排列。

牙骨质的蛋白多糖只经组织化学证实，它的蛋白多糖的分布与组成可能与骨和牙本质类似，但需进一步证实。

（四）蛋白多糖的降解与牙周病变过程中蛋白多糖的变化

人们对软骨中蛋白多糖的降解进行了广泛的研究，发现核心蛋白的降解总是在先。炎症的牙龈组织，蛋白多糖的降解是通过对核心蛋白的水解，没有证据说明硫酸氨基多糖的降低。人中性白细胞分泌的中性蛋白酶或组织蛋白酶B样蛋白酶可能是降解核心蛋白的酶。以上这些研究结果使得炎症牙龈组织中存在的许多水解酶的作用变得模糊，如β-葡萄糖醛酸酶、芳基硫酸酯酶和透明质酸酶等，这些酶曾被认为参与了牙龈蛋白多糖的降解，但它们不是蛋白水解酶，不能引起核心蛋白的降解，也许它们是在核心蛋白由蛋白酶降解后，参与氨基多糖的降解，但从炎症牙龈中提取的氨基多糖多是完成的。另一个重要的降解酶来源是龈沟内的菌斑，虽然菌斑细胞产生的酶能否进入组织发挥作用，尚有待于研究，但有大量的证据说明细菌能产生许多降解酶，如透明质酸酶、中性蛋白酶、肝素酶、硫酸酯酶等。

第六节 口腔粘膜组织的生物化学特性

一、口腔粘膜组织的代谢特征

（一）能源代谢

与其他组织一样，口腔粘膜组织的主要能源物质仍为葡萄糖或脂肪。不同的是，口腔粘膜组织，特别是上皮组织糖酵解供能方式特别活跃。这主要与上皮组织中缺乏血管、含氧量相对较低，角化型上皮至颗粒层后，有氧氧化场所——线粒体结构逐渐退化等因素有密切关系。

粘膜上皮中能源代谢的特点还反映在上皮组织中酶量的差异上。目前，已在口腔粘膜组织中发现了几乎全部糖酵解途径及三羧酸循环的酶类，如琥珀酸脱氢酶、乳酸脱氢酶及细胞色素氧化酶等等。研究发现，鼠离体的口腔粘膜上皮中乳酸脱氢酶活性较肾组织高出20%，而且，其丙酮酸羧酶体系含量较低，这样有利于使丙酮酸至乙酰辅酶A并进入三羟酸循环的速度减慢，从而有利于糖酵解途径的进行。

相对于上皮组织，上皮下结缔组织代谢要缓慢得多。因而，其能量消耗要小些，加上上皮下结缔组织的氧供应较上皮组织丰富，因此，在此层组织中，有氧氧化供能方式所占比重较上皮层大。

（二）糖代谢

1. 与口腔粘膜组织代谢有关的主要糖代谢途径

（1）糖酵解：口腔粘膜上皮组织中，糖的无氧酵解特别旺盛，这可以从以下研究得到证实。首先，在口腔粘膜上皮细胞的胞质中，含有己糖激酶、醛缩酶、β-磷酸葡萄糖脱氢酶等与糖酵解有关的全部酶类，其次，口腔粘膜上皮乳酸脱氢酶（LDH）含量较横纹肌或平滑肌高2倍，LDH的同工酶谱也都显示了与厌氧代谢组织一样的特征。用放射性标记葡萄糖研究表皮组织中糖酵解的程度，结果显示，表皮中70%糖代谢都被转化成了乳酸。虽对于人类口腔粘膜上皮尚未见相似的研究，但对鼠腭部上皮的研究发现，其糖酵解率在37℃状态下，约为0.1～0.2μmol/（mg组织·h）。该数据与鼠耳表皮所获得数据相当。由此推测，口腔粘膜上皮的糖酵解率仍然是较高的。

口腔粘膜上皮的糖酵解程度与口腔上皮层次尚有关系。组织化学的研究发现，无论是糖酵解酶，还是糖有氧代谢的酶，越近粘膜表面，其活力越低，但糖酵解酶活性的下降速度较有氧代谢酶的下降速度要慢得多。己糖激酶为糖酵解的三大关键酶之一，其活性的调节，直接影响到糖酵解的进行。该酶在不同上皮层内的变化是：在基底细胞和棘细胞中，该酶活性最高，至角化层后，酶活性减弱，从而说明糖代谢的活力随上皮细胞的角化而逐渐减弱。

（2）三羧酸循环：即糖的有氧氧化通路。在此过程中，糖酵解产生的丙酮酸不是生成乳酸而是从胞质进入线粒体并进一步氧化脱羧生成乙酰辅酶A，然后通过一系列的循环代谢过程产生大量的ATP及较多的NADH和琥珀酸，后两者在维持细胞线粒体内外的氧化还原电位中起着重要的作用。

最初研究口腔粘膜有氧氧化通路活跃程度的方法是采用标准压测压计技术测定单位时间内口腔粘膜内氧的消耗率。尽管结果发现口腔粘膜组织氧的摄取较皮肤组织要大得多，但与其他组织如肾、颌下腺等的消耗率相比，仍要低得多，而且，口腔上皮组织的氧摄取率较其结缔组织成分高约3倍。

研究也发现，口腔粘膜组织中存在有异柠檬酸脱氢酶、苹果酸脱氢酶等三羧酸循环代谢酶，但口腔粘膜，尤其是粘膜上皮非氧化代谢途径较有氧代谢途径更为重要。因为上皮层的大多数细胞都没有直接的血液供应，而且，线粒体膜的损伤，会导致膜电位的改变，从而影响这一通路甚至停止。上皮角质细胞从深层移至浅层时，线粒体出现肿胀，结构变得模糊。线粒体的这种结构改变与反映三羟酸循环强度的琥珀酸脱氢酶在上皮浅层中活性有下降的发现是一致的。

（3）磷酸戊糖途径：该途径是糖的分解代谢的一条旁路。它提供了一条糖代谢的弹性途径，以适应于粘膜组织上皮在不同分化阶段过程中的不同活性。因此途径的酶类存在于胞质的可溶性部分，当线粒体功能丧失到细胞最后死亡时，该途径将会发挥重要作用。

对口腔粘膜上皮来说，由于来自血管的氧供应几乎难以达到上皮浅部的细胞，该途径提供的$NADP^+$保证了缺乏分子氧时也能顺利进行氧化反应。另外，$NADP^+$还原后生成的NADPH不仅是生物还原中氢的来源，而且又是上皮类脂合成所必须的一种辅酶。此途径产生的核糖，用于核糖的合成及可进入糖酵解途径的代谢产物。该途径在口腔粘膜也极为活跃。用组织化学定量测定小鼠口腔上皮中此通路的一个关键酶——6-磷酸葡萄糖脱氢酶，发现在棘层细胞中，甚至是在粒层中尤其是角化型上皮的粒层中其活性较高，这与上皮浅层细胞中类脂和RNA合成水平较高是一致的。曾有学者认为，在角化形成的最后阶段，类脂具有特殊作用。角化型上皮粒层中6-磷酸葡萄糖脱氢酶的高活性支持了这种观点。

2. 口腔粘膜组织与糖代谢有关的酶类

（1）口腔粘膜组织中糖代谢酶的特点：口腔粘膜组织中糖代谢酶的特点是：a、口腔粘膜组织具有所有进行磷酸戊糖途径及三羟酸循环的酶；b、涉及到糖异生从丙酮酸形成葡萄糖的酶，或缺乏，或活性低；c、关键酶的活性一般较非关键的活性要低得多；d、口腔粘膜上皮组织糖代谢酶活性水平较其相应结缔组织要高；与皮肤真皮相比，同样其酶活性也要高得多。

（2）不同类型口腔粘膜上皮组织中糖代谢酶类的特点：长期以来，人们都希望将糖代谢有关的酶类与角化程度进行相关性分析，以期为解释上皮角化形成机制提供一些资料，但是，由于难以比较不同种系动物来源的数据，因而这种比较较为困难。从一些有限的对同一动物不同口腔区域上皮酶活性进行的比较研究中可以发现，兔颊粘膜的角化区域较非角化区域的磷酸酶活性高2～3倍，葡萄糖-6-磷酸脱氢酶高2倍，这可能提示了两种酶与上皮角化具有相关性。

非角化与角化上皮酶活性的这种差异还出现于上皮内不同的层次间酶活性的高低的不同。在兔非角化颊粘膜上皮，从上皮基底层到角化层，磷酸酶、LDH、苹果酸脱氢酶，以及葡萄糖-6-磷酸脱氢酶活性都表现为逐渐降低。同样，在角化组织的研究包括鼠腭及人类颊粘膜，狗、猴牙龈，显示LDH、醛缩酶、苹果酸和琥珀酸脱氢酶，以及NADP依赖的异柠檬酸脱氢酶（涉及脂肪酸的合成）到达上皮表面时都不同程度下降，然而，葡萄糖-6-磷酸脱氢酶从基底到颗粒层都不断升高，而到达表面后再降低。磷酸酶活性在到达颗粒层最表面时也增加。无论是角化型上皮还是非角化型上皮，在到达上皮浅层后，涉及到糖酵解和三羧酸循环的酶活性均降低。这提示，随着细胞的分化，细胞产生的能量逐渐减少。这与在超微结构观察中所见的随着细胞向表面移行，线粒体数目的下降是一致的。因此，这种酶活性的降低可能是由于组织细胞所需的能量降低，细胞分裂停止或因为细胞离结缔组织的物质供应或氧供应更远的缘故。另一方面，在角化型上皮的表面层的细胞合成角质透明蛋白和张力细丝。在此组织中，磷酸戊糖途径的升高与角化程度相关。角化上皮中，磷酸酶代谢活性增

加表明，细胞器在角化过程中不断的降解。

3. 口腔粘膜组织中糖原的合成与分解 口腔粘膜组织中糖原是糖代谢的合成产物，应用过碘酸-Schiff（PAS）染色可以在组织切片中得以证实。人上皮组织糖原含量在胎儿期最高，以后逐渐降低，直至成人期达到较恒定的低值。检测表明，糖原合成所需酶（糖原合成酶及分歧酶）都存在于上皮细胞滑面内质网，它们可通过磷酸葡萄糖进一步合成糖原。

糖原的降解是一个复杂的过程，磷酸化酶是关键酶；它受环磷酸腺苷系统的控制。凡能使细胞内cAMP增加的信号，均能导致磷酸化酶活化，进而促使糖原的分解加速。这一过程也受血循环中肾上腺素、胰岛素、胰高血糖素等的调节。

（三）脂类代谢

脂肪是口腔粘膜的重要供能物质，口腔粘膜的膜相结构，如细胞膜、细胞器膜等都是由脂质与蛋白质相嵌形成，而口腔上皮组织的更新又是十分迅速的，说明脂质的合成与分解代谢也十分活跃；糖类代谢的研究中也显示与脂质代谢相关的中间产物的合成均较活跃。

人类口腔粘膜组织中最常见的脂肪酸前身物质是花生四烯酸，有关花生四烯酸的代谢产物前列腺素E与口腔白斑病的关系研究发现，白斑病患者血浆中前列腺素E明显升高，对判定白斑病患者的预后具有参考意义。

生物膜中的不饱和脂肪酸在代谢过程中可能与具高度活性的自由基分子发生脱氢反应形成脂质自由基，后者与分子氧反应后形成过氧化脂质自由基，过氧化脂质自由基又再与不饱和脂肪酸作用，从而形成脂质过氧化物，脂质过氧化物的过度形成将导致细胞生物膜的功能障碍，甚至线粒体氧化磷酸化的抑制。但另一方面，在生理状态下，脂质过氧化又具有一定的防御作用。目前公认，过氧化脂质可作为体外脂质过氧化的检测指标，并可间接了解体内自由基的代谢状况。由于过氧化脂质是形成炎症介质的激活剂。因此，一定量的过氧脂质的存在可能对维持口腔粘膜的正常防御机制具有意义。

（四）蛋白质代谢

1. 口腔粘膜的蛋白成分

（1）口腔粘膜上皮组织的结构蛋白：口腔粘膜上皮中的蛋白质有纤维性和非纤维性蛋白两类。前者主要是指角蛋白，它是上皮细胞以及表皮细胞、毛发等的结构蛋白质；后者则参与角化过程以外的所有其他的细胞功能。

（2）结缔组织及基底膜结构中的蛋白质：这类蛋白质主要指结缔组织纤维中的蛋白质，包括胶原和弹性蛋白。结缔组织基质中主要含有蛋白多糖。基底膜中则含有粘连蛋白、纤维连接蛋白、类天疱疮抗原等蛋白成分，其功能是促进细胞与Ⅳ型胶原的粘附。

（3）口腔粘膜的蛋白水解酶类：这类蛋白质在正常情况下参与细胞与细胞外的结构物质的代谢。前者包括细胞内蛋白质的消失（溶酶体酶）以及上皮角化过程中的蛋白质代谢；后者包括胶原酶、弹性蛋白酶、纤维连接蛋白和蛋白多糖的代谢，以及酶原、大分子结构物质和激素的激活等。除此之外，蛋白水解酶还参与许多粘膜疾病发生发展过程中的病理生理过程，如炎症过程和细胞功能的调节。前者包括释放化学趋化性肽、增加血管通透性，降解结构蛋白质及细胞的脱附着和细胞毒作用；后者包括促进加强细胞的分化和增殖、恶性转化及恶性细胞的侵袭。因此，研究粘膜疾病中的蛋白水解酶的改变可能对了解疾病的发生及进一步防治提供有用的线索。

2. 角蛋白化学

（1）角蛋白的一般理化特征：角蛋白不溶于水、稀酸、稀碱和有机溶媒，对胰蛋白酶和胃蛋白酶有抵抗力。人粘膜皮肤角化层中含65%角蛋白、10%可溶性蛋白质，10%为氨基酸等可透析物质，7.9%脂质和5%的细胞膜成分。

（2）角蛋白的一般分子结构：正常人粘膜皮肤及毛发的角蛋白有α和β两类螺旋性结构。α-角蛋白含大量的苯丙氨酸、异亮氨酸、缬氨酸、甲硫氨酸及丙氨酸等疏水性氨基酸，其疏水侧链都暴露于螺旋表面，故极难溶于水。X线衍射证明角蛋白由两条α螺旋肽链绞合形成原纤维，原纤维再聚合成更大纤维而成。β-角蛋白含量的甘氨酸与丙氨酸，故似平行排列成绉纸状，但也可由α-螺旋角蛋白拉长后分子重排而成。

（3）形成角蛋白的化学键：角蛋白有3种化学键：二硫键、氢键和盐键。

1）二硫键：是一种共价键，它是由相邻的多肽链中两个半胱氨酸中的-SH基形成。这种键使

角蛋白具有很大的稳定性，从而不易被酶消化水解。其相互作用的能量很大，约为 125.6～418.7kJ。

强酸（5N HCl）强碱（5N NaOH）可使二硫键断裂。强烈的氧化剂和还原剂也可使二硫键断裂，因而含有这些刺激因素的物质可造成粘膜皮肤的损伤。

2）氢键：是一常见的分子键，存在于许多生物性蛋白质结构中，其相互作用能量比二硫键小，每个分子为 8.37～41.87kJ。氢键对决定多肽分子的构型是极其重要的。角蛋白分子氢键的变化可使α-角蛋白转变为β-角蛋白，也可转变为角蛋白基质的球形蛋白质。氢键的断裂比二硫键容易，湿的蒸汽即可使氢键断裂。

3）盐键：是氨基酸的 COO^- 和 NH^{3+} 之间的离子键，其相互作用能量在二硫键和氢键之间，每个分子为 41.87～83.74kJ，其吸收力取决于两个基团的间距。造成盐键断裂的因素，常常也可同时破坏二硫键。

4）角蛋白的亚型：角蛋白的分子量为 40 000～70 000。过去，由于其制备的方法和组织来源不同而有命名差异，如前角蛋白、角蛋白和细胞角蛋白等，但目前认为没有区分的必要。已发现角蛋白至少有 19 种分子量不同的组分。但根据蛋白分子表面电荷、免疫反应和多肽谱的不同，可将角蛋白分为两个亚型：Ⅰ型为酸性角蛋白，Ⅱ型为中性或偏碱性角蛋白。它们常呈特异的“配对”方式出现，且随着细胞内角蛋白的分子量的增大，细胞分化而逐渐成熟。因此，“角蛋白对”在上皮内的分布和表达可作为上皮不同细胞层的标记，并对某些病变有诊断意义。如Ⅰ型和Ⅱ型角蛋白中分子量最大的角蛋白对（56.5kD—67kD）主要存在于上皮角化层中，故此角蛋白对是上皮分化的标记蛋白。50kD/58kD 角蛋白几乎存在于包括基底细胞在内的所有角质细胞中，而 48kD/56kD 角蛋白广泛存在于良、恶性增生性疾病以及培养的角质细胞中，所以是角质细胞增殖的标记蛋白。

二、口腔粘膜基底膜的生物化学特性

（一）胶原性蛋白质

Ⅳ型胶原为所有基底膜的主要结构成分，位于致密层，它没有其他胶原性基质的纤维状和带状的外观。由于Ⅳ型胶原保留它的终端肽非螺旋部分，因此，它更像一种原胶原。Ⅳ型胶原由 3 个多肽 A 链组成，其多肽链比其他胶原要大，且为二硫键连结。两个主要多肽已知为前-α_1 和前-α_2，其分子量相应为 18.5 万和 17 万。Ⅳ型胶原比其他成分更易屈曲。3，4-羟脯氨酸的比例，总羟脯氨酸和脯氨酸的比例、羟脯氨酸和赖氨酸的比例都较大；碳水化合物含量也较高，主要为羟赖氨酸结合的葡萄糖和半乳糖等二糖。Ⅳ型胶原由 2 个相邻的球形区和 4 个 7S 区首尾相连成为连续性三向基质。

（二）非胶原性糖蛋白

非胶原性糖蛋白和蛋白多糖是基底膜的另一类主要组成成分。

1. 层粘连蛋白　是主要的非胶原性基底膜糖蛋白，呈十字形分子构型，分子量 100 万，含有 3 条短臂 A 链（分子量 20 万）和 1 条长臂 B 链（分子量 40 万）。免疫电镜可见它位于基底膜的透明层。

2. 蛋白多糖　为一大分子，分子量 75 万，具有等量的蛋白质和共价结合的硫酸乙酰肝素。现在认为，所有基底膜中含有蛋白多糖，其中有些可与层粘连蛋白、纤维结合蛋白以及Ⅳ型胶原的不同部分相互作用。免疫电镜研究可见蛋白多糖位于致密层的上下两侧。

3. 大疱性类天疱疮（BP）抗原　BP 抗原几乎只限于口腔粘膜等复层鳞状上皮的基底膜，但亦可见于尿道、膀胱、支气管和胆囊的上皮基底膜。其分子量约为 22 万，是一种跨膜糖蛋白，在细胞内与半桥粒有关，在细胞外层与透明层有关。

4. 纤维连接蛋白　是一种分子量为 24 万的糖蛋白，有高度的生物活性。它广泛存在于许多组织中，特别是在成纤维细胞的表面和结缔组织基质中。在血清和血浆中含量丰富。过去认为在粘膜皮肤组织中可能仅限于结缔组织中，上皮组织中缺乏，因为纤维连结蛋白仅由成纤维细胞产生，不能由上皮细胞产生。然而，近期的研究证明角朊细胞不但能合成纤维连结蛋白，而且由于与它接触能使细胞的生物活性得到调节。

5. 获得性大疱性表皮松解症（EBA）抗原　是人粘膜皮肤上结缔组织交界基底膜的正常成分。因它首先在 EBA 患者血清循环抗体中检出，故称

为EBA抗原。它在透明层中缺如，而位于致密层中或致密层下区。EBA抗原是一种大分子糖蛋白，分子量为29万，由两个亚单位通过共价键相连所组成。

6. KF-1抗原　此抗原可与KF-1单克隆抗体起反应，限于复层鳞状上皮的基底膜，可与上皮基底膜带致密层的一种非胶原成分发生反应。

7. 锚原纤维抗原　可与AF-1和AF-2单克隆抗体起反应。这些抗体可与粘膜皮肤的基底膜带以及含有锚状原纤维的基底膜带起反应。

三、口腔粘膜结缔组织的生物化学特性

（一）口腔粘膜的胶原纤维

胶原纤维是一种糖蛋白，约含糖0.3%～0.5%，主要由己糖、半乳糖和葡萄糖等成分组成。蛋白质部分是含较多的甘氨酸和羟脯氨酸及羟赖氨酸。

胶原纤维的主要结构是一种多肽链，构成胶原蛋白分子肽链的有两类，分别称为α1和α2。其中，α1又分为α1（Ⅰ）、α1（Ⅱ）、α1（Ⅲ）、α1（Ⅳ）四型。每个胶原分子由三条肽链作螺旋缠绕而成，每条肽约由1000个氨基酸残基所组成。

胶原纤维的三股螺旋结构非常稳定，不为一般的蛋白酶所水解，但被胶原酶从分子3/4处水解为2个片段。

口腔粘膜的胶原纤维代谢异常主要见于两类疾病，一类为恶性肿瘤，据认为，胶原酶的活性增高使胶原纤维破坏与肿瘤细胞的侵袭行为密切相关。另一类疾病如癌前状态，典型的疾病如口腔粘膜下纤维变性。

（二）口腔粘膜的弹力纤维

弹力纤维存在于大多数口腔粘膜组织中，尤其是在极易变形的衬里粘膜中含量最为丰富。与胶原纤维相比，口腔粘膜组织中，弹力纤维要细得多，而且，含量也大为减少。HE染色时，观察不到弹力纤维，而须用特殊染色法，如酸性地衣红等方法加以显示。在粘膜组织中，弹力纤维互相交织成立体网状，缠绕于胶原纤维束周围。透射电镜下，弹力纤维由直径为10～12 nm的电子致密原纤维包埋于较透射的无定形弹性蛋白中而组成。

弹性蛋白占成熟的弹力纤维的90%以上。弹性蛋白分子是单条多肽链，分子量为69447，其中，富含非极性疏水氨基酸。极性氨基酸如天冬氨酸、谷氨酸、赖氨酸和精氨酸不足5%。色氨酸、胱氨酸和甲硫氨酸则缺如。甘氨酸约占总氨基酸的1/3区域，但并不像在胶原纤维中的一样有规律地分布。在弹性蛋白分子中，某些小片段肽链如缬-脯-缬-甘，及赖-丙-丙-丙-赖重复出现。前者为弹性蛋白特有的二级结构“β-螺旋”构型所必需；后者则在交联中起重要作用。弹性蛋白中羟脯氨酸不足2%，约为胶原中的1/10，无羟赖氨酸。弹力纤维中的原纤维分子不含羟脯氨酸，但胱氨酸含量极高，反映出其中有大量的二硫键；此外，分子中还含己糖和己糖胺。

（三）口腔粘膜结缔组织基质的生物化学

1. 口腔粘膜结缔组织基质的基本构成　口腔粘膜结缔组织基质或称结缔组织间质是一种胶质样复合物，这种复合物，将所有其他的结缔组织成分包裹于一起。

口腔粘膜基质的结构成分主要是由蛋白多糖所构成，其间渗透有组织液。组织液有血浆蛋白质、维生素类、激素类、酶类、电解质类及其他代谢产物。由于间质的成分处于动态平衡的变化之中，其提取物成分主要取决于周围细胞和组织的代谢状态，因此，它对组织和细胞的物质交换有重要的生理作用。

2. 口腔粘膜组织中蛋白多糖的结构特点　口腔粘膜基质中的蛋白多糖是由糖胺聚糖与蛋白质共价结合形成的一类糖蛋白，它的结构特点为：

（1）单糖的组成：蛋白多糖中糖胺多糖所含单糖类较少，除硫酸角质含半乳糖外，蛋白多糖中糖胺聚糖仅含两处氨己糖（氨基葡萄糖和氨基半乳糖）及两种己糖醛酸（葡萄糖醛酸和艾杜糖醛酸）。而一般糖蛋白构成复杂，含有多种糖成分。

（2）糖链组成：蛋白多糖中糖胺聚糖多由一个氨基己糖和一个氨基己糖醛酸构成二糖单位；该二糖单位重复连接形成糖胺聚糖，糖胺聚糖再呈线性排列于核心蛋白链上。而一般糖蛋白呈分支无规律地排列于蛋白链上。

（3）糖链数目：蛋白多糖中蛋白链上单位长度中连接的糖链数目较多，一般糖蛋白则较少。

（4）相对糖含量：蛋白多糖中以糖为主，糖含

量超过蛋白质含量，一般糖蛋白则以蛋白质为主。

3. 口腔粘膜组织中糖胺聚糖的分子结构 糖胺聚糖是一种多聚阴离子，分别由两处氨基已糖（氨基葡萄糖、氨基半乳糖）之一和两种己糖醛酸之一通过不同的糖苷键连接而成。由于糖胺聚糖分子中含有己糖醛酸，且在分子内连接有硫酸基团，因此，糖胺聚糖呈酸性。口腔粘膜组织常见的几种糖胺聚糖为：

（1）透明质酸是基本结构最单一的糖胺聚糖，其二糖单位严格按照一个葡萄糖醛酸、一个氨基葡萄糖组成。分子量在几种糖胺聚糖中最大；而且也是分子中唯一不含硫酸基团和唯一能以自由链的形式在体内游离存在而不与蛋白质链相结合者。这些结构特点，为其发挥特有的生物功能奠定了基础。

（2）硫酸软骨素是在体内分布最广的糖胺聚糖，其二糖单位由葡萄糖醛酸和氨基半乳糖组成。氨基半乳糖的第4或6位发生硫酸化，并根据发生硫酸化部位的不同，称为4-硫酸软骨素和6-硫酸软骨素。

（3）硫酸肤质结构酷似硫酸软骨素，但所含氨基己糖部分也是氨基半乳糖。并于碳链的4位上硫酸化。不同之处在于其所含的已糖醛酸为艾杜糖醛酸而不是葡萄糖醛酸。

（4）肝素和硫酸肝素在组成上较为重要，因其分子中除存在有一种氨基己糖氨基葡萄糖外，同时存在两种己糖醛酸即葡萄糖醛酸和艾杜糖醛酸。这些单糖多处发生硫酸化。因此，使肝素和硫酸肝素成为硫酸化程度最高的糖胺聚糖。此外，肝素和硫酸肝素为其他糖胺聚糖的显著区别在于它们的分子中存在着N位连接的硫酸基团。

（周学东 李继遥）

第二章　唾液的生物化学

唾液是口腔中的混合性体液，主要来自口腔的大小唾液腺分泌的液体和龈沟液，每日分泌量为0.7～1.5L，其生化组成和功能对维持口腔正常生理机能起十分重要的作用，同时，与发生于口腔、牙齿组织中的疾病有密切关系。

第一节　唾液的化学组成

唾液是无色、无味、粘稠性液体、pH5.6～7.6，平均6.8，比重1.002～1.008。唾液的生化组成相当复杂（表9-2-1），主要组成是水，占99%以上，固体成分约占0.6%，其中有机物0.4%，无机物0.2%。此外存在一定的气体，如氧、氮和二氧化碳。

表 9-2-1　唾液的生化组成

成　分	浓度（mg/L）	
	平　均	范　围
有机物		
总蛋白	2200	1400～6400
糖蛋白碳水化合物		
己糖	100	20～220
果糖	90	30～240
唾液酸	12	3～21
总己糖	195	73～44
淀粉酶	380	
溶菌酶	220	
IgA	190	
IgG	14	
IgM	2	
脂质	10	
尿素	200	120～700
胆固醇	80	25～500
cAMP	70	
无机物		
钠	150	0～200
钾	800	600～1000
钙	58	22～113
磷	168	61～710
氯	500	
氟	0.2ppm	0.15～0.45ppm

一、无 机 成 分

唾液中无机物含量约占全唾液总量的0.2%～0.3%，主要包括钙、磷、钠、钾、氯、重碳酸盐，也含有一些微量元素，如氟、镁、碘、硫氰酸盐、硫酸盐、锌、铅、铜、铬等。

（一）钙、磷

唾液中的平均含量为58mg/L，正常范围为22～113mg/L，磷平均含量168mg/L，正常范围为61～710mg/L之间，分泌缓者（每小时分泌量低于20ml）和未刺激性唾液所含的钙、磷高于分泌快者。

唾液中的钙存在三种方式：Ca^{2+}离子；无机复合物，如钙-磷酸盐-重碳酸盐复合物等；有机物结合物，如与蛋白质、碳水化合物和一些有机酸结合。

唾液中磷的存在方式是10%作为有机组成如磷酸化碳水化合物，磷脂和核酸蛋白；10%以上是焦磷酸盐，它是磷酸盐沉淀抑制物，可能影响牙结石形成；6%～24%磷是复合状态的，它们中多数呈非解离状态。根据Lura的分析，非刺激性唾液中的磷90%为无机磷，有机磷较少。唾液中的主要磷酸盐是双水磷酸二钙，磷酸钙及羟磷灰石。唾液中的钙、磷浓度对于促进牙齿萌出后的进一步矿化，促进早期釉质龋的再矿化，维持牙齿组织的完整性起十分重要的作用。

唾液中的钙通过：①辅助唾液糖蛋白粘附到羟磷灰石上，②减少细菌表面的负电荷减弱对细菌的排斥力，③活化细菌细胞表面的葡聚糖受体等作用促进口腔细菌对表面的定植。另一方面，唾液中的钙、磷离子防止牙齿脱矿溶解，促进牙齿再矿化，是牙齿的天然保护屏障。

（二）钾、钠、氯

钾、钠是唾液中的两种主要阳离子，浓度高于血浆。在唾液流速低时，主要阳离子是钾，主要阴离子是氯，流速高时主要是钠。

（三）氟化物

唾液中氟浓度0.01～0.05ppm之间，稍低于血浆氟。全唾液的氟离子浓度大约是腮腺和颌下腺唾液的两倍，可能由于细胞残屑增加氟浓度，或小唾液腺分泌液中氟浓度增加，唾液中的氟不受唾液流速影响，由摄入氟量来决定。每日摄入3.0～10.0mg氟，可以显著地增加唾液含氟量。在牙齿萌出进一步矿化期间，唾液中氟可以进入牙齿，与牙齿内的羟磷灰石发生置换反应，形成抗酸力强的氟磷灰石，提高牙齿的抗龋力，促进牙齿再矿化，抑制龋病的发生和发展。

（四）硫氰酸盐

硫氰酸盐（OSCN）是人类全唾液中自然存在的成分。唾液中硫氰酸盐浓度为10～30mg/L。随唾液流出率增加而下降。于晓霞等（1992）检测100例正常成人全唾液中硫氰酸盐离子的含量，确定其在非刺激性全唾液和刺激性全唾液中的平均水平，并对可能影响测定结果的有关因素进行讨论分析，结果显示非刺激性全唾液中硫氰酸盐离子浓度显著高于刺激性全唾液，而且测定结果无性别差异。在非刺激性全唾液中，硫氰酸盐平均水平为33.74μM，在刺激性全唾液中为14.17μM，硫氰酸盐与过氧化氢，乳过氧化物酶组成唾液的抗过氧化物酶系统，对口腔中的一些细菌生长起抑制作用，过氧化物酶由唾液腺合成并分泌。H_2O_2来源于口腔细菌，主要是链球菌和乳杆菌。唾液腺浓缩来自血液的SCN^-，并将之以高浓度分泌到唾液之中。

（五）重碳酸盐

唾液中的重碳酸盐主要来自腮腺和颌下腺，小唾液腺分泌液中不含重碳酸盐，其浓度随唾液的流速增加而增加。重碳酸盐是唾液中最重要的缓冲系统，占唾液缓冲能力的64%～90%。

（六）氢离子浓度

唾液的氢离子浓度因年龄、个体、食物种类、时间不同而不同。收集唾液时，由于CO_2丢失，使pH值升高。未刺激腮腺唾液平均pH值5.5±0.1，刺激性腮腺唾液的平均pH值则为7.4±0.5。未刺激颌下腺唾液平均pH6.4±0.6，而刺激颌下唾液平均pH为7.1±0.3。

唾液pH对唾液的流速极敏感，流速低时pH下降。进食时，唾液流速高，pH升高。进食后仍维持高pH值状态。1～2小时后很快下降。

唾液中还含有CO_2、氮和氧。非刺激唾液CO_2含量为10%～20%，刺激唾液可达50%。唾液中CO_2对钙存在形式有一定的影响，当CO_2含量高时，钙呈溶解状态，当CO_2减少时，钙盐则沉淀。这一变化过程与牙结石的形成和再矿化过程有密切的关系。唾液CO_2还可以通过改变细胞透过性，pH、Eh和缓冲能力影响口腔细菌的生长。另外，口腔细菌也可以产生CO_2。

不同龋敏感者唾液中氧含量不同。抗龋者唾液中氧含量高（13.5mg/L），龋敏感者为5.1mg/L，说明龋敏感者口腔更适于厌氧菌的生长、代谢。

（七）微量元素

唾液中含有大量的微量元素，对口腔疾病的发生起重要的影响。已证实有些元素有利于龋病的发生，有的则可以抑制龋病的发生和发展。胡晓春等采用离子光谱法对20名龋患者和20名正常人口腔唾液中Al、Fe、Ca、Mg、Ba、Be、Cd、Co、Cr、Cu、In、Ma、Mo、Ni、P、Pb、Sr、Ti、V、Y、Zn、B、Zr共23种微量元素进行定量分析，结果发现两组间Fe、Cu、Mn、Cr、In、Mo、Ti、Ni、B 9种微量元素的含量有显著差异，认为这9种微量元素的含量变化可能是造成患龋增加的原因之一。

妊娠妇女唾液中Mg浓度增高，可能由于唾液中碱性磷酸酶浓度增加。唾液中Mg浓度与唾液分泌速度呈反比，静止唾液的Mg浓度较高，非刺激颌下腺唾液含Mg量较低。

二、唾液蛋白质

有机物虽占唾液的0.5%，但种类较多，包括蛋白质、酶类、糖、脂等。唾液有机成分可以通过改变唾液的粘度、强度、渗透压、代谢活动等方面影响唾液的生物学功能。

唾液蛋白质是唾液重要的有机成分，目前已分离的唾液蛋白有40余种，根据其来源分为两类：一类为腺泡细胞来源，包括粘液性腺泡细胞和浆液性腺泡细胞的分泌物；另一类为非腺泡细胞来源，包括导管细胞、浆细胞、间质细胞的分泌物以及自血清经龈沟渗出者，前者是主要的。主要常见的唾液蛋白来源见表9-2-2。

表 9-2-2 唾液蛋白质的组织来源

腺泡细胞产物	导管和基底细胞产物
粘蛋白（m）	乳铁质
富含脯氨酸的蛋白质和糖蛋白(S)	溶菌酶
富含组氨酸的肽(S)	激肽释放酶
含胱氨酸的磷蛋白(S)α-淀粉酶(S)	唾液过氧化物酶
富酪蛋白（S）	分泌型 IgA

注：(m) 粘液性腺泡细胞产物 (S) 浆液性腺泡细胞产物

唾液蛋白成分主要来源于涎腺腺泡细胞。腮腺腺泡细胞中蛋白质产物的合成、收集、细胞间运输、浓缩和分泌与其他外分泌腺如胰腺相同。但这两种腺体的分泌机制可能有细微差别，例如空泡浓缩为酶原颗粒所需时间，腮腺显著长于胰腺。另外，在胰腺，其蛋白质合成率近乎恒定，不受腺体刺激的影响；而唾液腺受到刺激后，初始唾液蛋白浓度增高，但几分钟后蛋白浓度降低，这可能是由于在外界刺激下，腺细胞内贮存的大量酶原颗粒释放而细胞合成蛋白的速度比其胞外释放作用慢的缘故。

蛋白质是由细胞内附着于粗面内质网内面的多聚核糖核蛋白体（polyribosomes）所合成。然后在高尔基泡或小囊中合成糖蛋白。因为这种小囊的膜含有能合成糖链的葡糖基转移酶，它能将糖加至蛋白核上，或将一种糖基转移到另一种糖基上，糖链的延长就是依靠各种特异性的糖基转移酶，催化不同的糖基转移到特定的位置上而得以完成。从腺泡细胞合成分泌唾液蛋白的机制不难看出，口腔中的蛋白绝大多数为糖蛋白或蛋白多糖，唾液蛋白的结构特点是蛋白质肽链上以共价键结合一个或数个糖基或糖链。

糖蛋白是一类含糖的结合蛋白质，其辅基部分是混合多糖，又称粘多糖。粘多糖是由己糖（半乳糖或甘露醇）、氨基己糖（氨基葡萄糖或氨半乳糖），甲基戊糖（岩藻糖）和涎酸（N-乙酰神经氨酸）组成。糖蛋白氨基己糖含量占4%以上者称粘蛋白（mucins），小于4%者为糖蛋白。根据糖蛋白的蛋白质部分氨基酸组成特点将其分为富脯蛋白（proline-rich proteins，简称 PRPS），富组蛋白（histidin-rich proteins 简称 HRP 或 Histatin），富酪蛋白（statherin），富胱氨酸蛋白等。它们构成唾液蛋白主要成分，参与牙面获得性膜的形成，覆盖口腔粘膜表面，对于维持牙齿和粘膜的完整性，对微生物在口腔组织表面上粘附定居与消除，细菌间的凝集与集聚、调节口腔菌丛平衡，牙齿的再矿化与牙结石的形成产生十分重要的影响。

（一）粘蛋白

粘蛋白（mucins）是一组结合有糖链的特异蛋白，是粘液中的主要有机成分，这种具有粘滑性质的粘弹材料，覆盖于全部口腔组织表面。由颌下腺、舌下腺和大量的小唾液腺所分泌，口腔中小唾液腺的分泌量虽仅占每日唾液量的 10%，但其粘蛋白含量却占唾液粘蛋白总量的 70%。

人类唾液中含有两种不同类型的唾液粘蛋白，虽然在一般生物化学、物理化学性质方面有许多共同特点，但在结构和生物学功能上存在明显的差异，分别被命名为 MG1 和 MG2，其组成成分见表 9-2-3。

表 9-2-3 MG1 和 MG2 成分比较

		MG1	MG2
组成	蛋白质	14.9%	30.4%
	碳水化合物	78.1%	68.0%
	亚硫酸盐	7.0%	1.6%
	脂肪酸	0.06%	忽略不计
分子量(kDa)		71000	200～250
亚单位		有	无
寡糖单位		4～16 残基	2～7 残基

MG1 是高分子量粘蛋白，分子量大于 1000 000，由人类颌下腺、舌下腺、唇腺、腭腺分泌，腮腺不产生 MG1。MG1 中碳水化合物含量较高，占 78.1%，约含 290 个寡糖链，其中约 120 个含有神经氨酸。寡糖链由 4～16 残基构成，各种糖基在 MG1 中所占（重量）分别为：N-乙酰葡糖胺 29.05%，N-乙酰乳糖胺 9.4%，岩藻糖 10.5%，半乳糖 24.2%，甘露醇 0.5%。神经氨酸（亦称唾液酸）4.0%。MG1 中蛋白质占 14.9%，肽链中的 35.5% 氨基酸是丝氨酸、苏氨酸和脯氨酸，MG1 除了糖基和肽链外，含 7% 亚硫酸盐，0.06%脂肪酸。

MG2 是低分子粘蛋白，分子量约 200 000～250 000。由颌下腺、舌下腺、唇腺分泌，而腭腺、腮腺组织根本不产生。MG2 中碳水化合物含量相对较低，占 68.0%，约有 170 个寡糖链，其中 70 个含神经氨酸，占总分子量的 10%。糖链由 2～7 个残基构成，硫酸盐占 1.6%。与 MG1 相比，

MG2蛋白质含量相对较高，占30.4%，丝氨酸、苏氨酸、脯氨酸在肽链中的含量高达59.9%。在MG2中脂肪酸可以忽略不计。

MG1和MG2不仅在组成上存在不同，而且其结构上亦存在不同。MG1由二硫键连结的两个亚单位构成，同时含有糖基化（glycosylated）和非糖基化即无膜区段，目前尚不清楚MG1的亚单位是否全都是糖基化结构。MG1的寡糖链（oligosaccharide chains）显著大于MG2，含有较多的亚硫酸盐，较少的唾液酸，其唾液酸与亚硫酸盐的比例为0.57。MG1具有大量的疏水结构，其无膜区域含有疏水袋（pockets of hydrophobicity）。MG1的二硫还原，疏水键暴露进一步增加了可利用的疏水部位数量，使其疏水性质相对增加。

与MG1相比，MG2仅由单一糖基化的单肽链构成，其寡糖链显著小于MG1，其唾液酸与亚硫酸盐的比例为6.27，基本上没有疏水功能区。

MG1和MG2的化学组成和结构不同，导致其生物学功能不同。MG1对羟基磷灰石的选择性亲和力大于MG2，作为牙面初期获得性膜的组成成分、参与牙面获得性膜形成，对牙齿起到保护作用；另一方面，MG1借助疏水部位的疏水键覆盖于粘膜表面、维持粘膜润湿减少咀嚼时的摩擦力，阻止致病菌及潜在性有害物质以及酸和蛋白水解酶的入侵，从而保护口腔软组织。MG2对牙面的亲和力不高，但由于其内含有大量的神经氨酸，能与一些细菌发生特异性作用，如与血链球菌表面的植物血凝素样物质发生作用。MG2能与S.sanguis和S.mitis结合，促进其凝集成团，有利于细菌从口腔中清除，调节口腔菌丛，防止龋病、牙周病的发生。检测抗龋人群和龋易感者人群在粘膜表面MG1和MG2的相对组成，发现抗龋人群中MG2中绝大部分，而易感人群MG1和MG2组成比例相同。

（二）富脯蛋白

目前在人类唾液中已发现有20余种富脯蛋白(proline-rich proteins 简称PRPS)，它是人类唾液中最大的一族蛋白，约占唾液总蛋白量的70%～80%，其氨基酸组成特点为：脯氨酸、甘氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺，而不含酪氨酸、非极性丙氨酸。富脯蛋白主要来源于腮腺和颌下腺，含量比较稳定，不受年龄影响。腮腺分泌液中PRPS的平均浓度为400μg/ml。根据PRPS的等电点以及在聚丙烯酰胺凝胶电泳的结果将其分为三类：酸性富脯蛋白、碱性富脯蛋白和糖性富脯蛋白，其含量分别占唾液总蛋白的30%、23%、17%。目前对酸性富脯蛋白进行了较深入的研究。

现已将酸性富脯蛋白分为6种，分别命名为PRP-1、PRP-2、PIF-S、PRP-3，PRP-4，PIF-f。PRP-1、PRP-2、PIF-S为大分子量的酸性富脯蛋白，由150个氨基酸残基组成的多肽链，分子量为123000～163000，等电点为4.71。PRP-3、PRP-4、PIF-f为小分子量的酸性富脯蛋白，由106个氨基酸残基连接而成的肽链，其氨基酸组成与PRP-1前106个完全相同，分子量为9900～11000，等电点为4.43。因此有人认为蛋白水解酶在由含150个氨基酸残基肽链的第106位精氨酸处切断便形成小分子酸性富脯蛋白。6种PRPS之间氨基酸组成有很大的相关性。PRP-1和PIF-S的氨基酸组成完全相同，只是氨基酸序列不同，PRP-1、PRP-3第4位、第50位分别为天门冬氨酸和天门冬酰胺，而PIF-S、PIF-f的第4位、第50位分别为天门冬酰胺和天门冬氨酸，其余完全相同。PRP-2和PRP-4的第4位和第50位氨基酸残基都是天门冬氨酸。

酸性富脯蛋白组成的显著特点是脯氨酸含量极高，可达25%～40%，其次为甘氨酸，占20%～22%，二羧基氨基酸为26%～36%，特别是谷氨酸，这三种氨基酸总量占整个蛋白分子氨基酸组成的70%～88%。从氨基酸序列分析结果表明，酸性富脯蛋白的结构特点为酸性氨基酸如谷氨酸、天门冬氨酸残基主要集中于肽链的N-末端区域，而脯氨酸等疏水氨基酸在其余区域含量较高，同时第3位和第22位的丝氨酸残基被磷酸化，使酸性富脯蛋白的电荷分布极不均匀对称，负电荷集中于N-末端。由于N-末端酸性氨基酸在唾液中带负电，彼此之间以及与磷酸根之间相互排斥而影响其二级结构α-螺旋形成。富脯蛋白内含大量的脯氨酸残基，脯氨酸的N原子在刚性的五元环中，所形成的肽链N原子上没有H，不可能形成氢键，结果凡是肽链中出现脯氨酸残基的部位，肽链走向转折，不能形成α-螺旋。但其二级结构仍不十分清楚。酸性富脯蛋白结构特点决定其生物学功能的特性。

碱性富脯蛋白是一种糖蛋白，碳水化合物部分占整个分子的40%，是腮腺的主要糖蛋白，其蛋白核来自腮腺，主要氨基酸为脯氨酸、甘氨酸和谷氨酸，不含芳香族氨基酸和支链氨基酸，腮腺唾液中的碱性富脯蛋白和多肽能连结脂质，优先吸附于牙面形成蛋白膜。

糖性富脯蛋白具有润滑功能，而碱性富脯蛋白的功能尚不明确。酸性富脯蛋白主要生物学作用包括：

1. 酸性富脯蛋白结合 Ca^{2+}，维持唾液的钙磷稳定。PRPS能与 Ca^{2+} 发生结合，其结合位点均位于N末端30个氨基酸残基内，有两型附着部位，Ⅰ型和Ⅱ型部位的解离常数分别为 4×10^{-5}mol/L 和 1×10^{-3}mol/L，磁共振研究表明，位于第3和第22位的磷酸丝氨酸对 Ca^{2+} 有很强的吸附力，PRPS与 Ca^{2+} 的结合不受胰蛋白酶、胶原酶等影响，但随着缓冲溶液中pH值、离子强度、Ca^{2+} 浓度等物理特性的变化而变化，吸附于蛋白质上的 Ca^{2+} 总量随着离子强度的增加和pH值降低而减少。唾液中 Ca^{2+} 浓度的减少可导致PRPS释放部分结合 Ca^{2+}。酸性富脯蛋白可抑制唾液中磷酸钙盐的形成及其在牙面上羟磷灰石体的沉积，维持唾液中的钙处于超饱和状态。因此，富脯蛋白保持唾液中游离的 Ca^{2+} 浓度，为牙釉质提供了一个防御和修复的环境，在保持牙齿完整方面起着重要的作用。

2. 酸性富脯蛋白对牙釉质和羟磷灰石（hydroxyapatite，简称HA）有很高亲和力，参与唾液获得性膜的形成，唾液蛋白成分对牙釉质和羟磷灰石的吸附具有很高的选择性。早在70年代就已发现，酸性PRPS占吸附于HA表面蛋白总量的42%，最近作者研究表明，含有富脯蛋白的唾液蛋白带对HA的吸附率高达50%。

富脯蛋白与牙釉质结合点位于N末端的3～25个氨基酸残基内，特别是第3和22位的磷酸丝氨酸残基。当酸性富脯蛋白被碱性磷酸酶处理脱磷酸基团后，对HA的吸附能力显著下降，提示磷酸基团对PRPS在HA表面吸附起重要作用。酸性PRPS对牙面的吸附受其他蛋白质的量、无机磷浓度的影响，同时也受到pH值和离子强度变化的影响。

3. 促进细菌在牙面上粘附。80年代初，Gibbons提出了口腔细菌粘附的分子生物学机制。该理论认为，许多细菌表面具有蛋白样成分粘附素，存在于菌毛中，它们以立体化学的特异方式结合到组织表面的受体或补体分子上，多数粘附素是植物凝集素样的成分，主要结合到糖蛋白或糖脂的受体上。

对吸附于HA表面的蛋白成分与菌斑细菌的附着相互关系研究表明，酸性富脯蛋白能明显促进细菌对HA的粘附，其中PRP-1，PRP-2和PIF促进粘性放线菌（A.viscosus）粘附最强，其次为分子量小的PRP-3、PRP-4和PRP-5。粘性放线菌具有Ⅰ、Ⅱ型菌毛，其中Ⅰ型菌毛介导该菌对牙面获得性膜的粘附，只含碳水化合物成分的Ⅱ型菌毛不能介导粘性放线菌在获得性膜上粘附。因此，不含碳水化合物成分的Ⅰ型菌毛与非葡糖基化的PRPS的相互作用被认为是细菌间粘附学说的粘附素-受体作用中蛋白质-蛋白质间立体化学反应的一个典型。

酸性PRPS不仅能促进粘性放线菌的粘附，而且能促进其他细菌对HA的粘附，如用10～20μg/ml纯PRP-1处理过的HA，能促进变链菌的粘附，但PRP-3无此促进效应，作者用放射标记法测定被认为是变链菌粘附素的表面蛋白P1，也称表面蛋白抗原Ⅰ/Ⅱ对不同唾液蛋白成分包被的HA粘附实验，发现含酸性PRP蛋白带能与蛋白P1结合，促进蛋白P1在HA表面的粘附，同时PRP-1在龋易感人群唾液中的出现率高于无龋人群，提示酸性PRPS能促进变链菌的粘附，可能是变链菌粘附素的受体之一，是龋易感性的重要生物学基础之一，它在龋病发生中起重要的作用。

此外，酸性富脯蛋白还能促进其他细菌的粘附，如伊氏放线菌（A.isralli）、溶牙放线菌（A.odontolyticus）、牙龈类杆菌（B.gingivalis）、卢氏放线菌（B.Loeschii）、产黑色素类杆菌（B.melaminogenicus）和S.gordona）。而另一些菌斑细菌如S.sobrinus、S.sanguis，某些S.mitis和S.pyogenes不受PRPS影响。

由此可见，酸性富脯蛋白吸附于羟磷灰石表面，形成获得性膜，对于细菌在牙面上粘附和定居，牙菌斑的形成和成熟，起着非常重要的作用。进一步研究富脯蛋白的结构和生物学功能，有着十分重要意义。

（三）富组蛋白

富组蛋白（histidin-rich proteins 简称 HRPS）

是一组富含组氨酸且其氨基酸组成具有很大同源性的多肽，易被唾液蛋白酶分解。氨基酸主要组成包括：组氨酸，精氨酸，赖氨酸，是正常健康个体腮腺分泌液中的主要阳离子蛋白成分。目前发现，该类蛋白具有多种表现型，已分离纯化出7种，1988年Oppenheim从腮腺唾液中分离纯化出这类蛋白，并命名为Histatins，其主要性质见表9-2-4。

表9-2-4 主要富组蛋白的性质

蛋白	相对电泳迁移率	分子量	氨基酸残基	净电荷	磷酸基	基团
Histatin 1	慢	4929	38	0	1	1
Histatin 3	适中	4063	32	+5	0	2
Histatin 5	慢	3037	24	+5	0	2

也有些作者根据HRPS的等电点和在聚丙烯酰胺凝胶电泳系统的电泳方向，将其分为中性HRP和碱性HRP。中性HRP为histatin1。因其第二位的丝氨酸残基上有一带负电荷的磷酸基团而使整个分子呈中性。碱性HRP包括histatin2～6，以及2a、4a、5a。1992年LAL根据聚丙烯酰胺凝胶电泳、气相顺序分析、高压液相色谱纯化及氨基酸序列分析、传统多肽合成和毛细管电泳，在两类命名系统的基础上重新命名。

氨基酸序列分析结果表明，此类蛋白氨基酸组成有很大的同源性，histatin 2，histatin 4分别是HRP-1 HRP-3的降解产物。由于这族蛋白的结构组成有很大的相似性，因此赋于其相似的生物学功能。

富组蛋白具有缓冲作用，中和细菌产生的酸，升高菌斑pH值，阻止龋病的发生。已发现抗龋者唾液中histatin的含量较高，这可能是该类蛋白具有多型性，易被分解，消耗质子，形成多胺类碱性物质。同时，组氨酸分子中的咪唑环本身具有生理性的缓冲pH作用。

富组蛋白具有抗微生物作用，发现HRPS在体外试验中抑制变形链球菌的生长，但其作用机制尚不清楚。HRPS特别是碱性HRP-5对白色念珠菌有抑制生长和杀菌作用，富组蛋白能杀死念珠菌的芽生孢子，并且其杀菌作用与其分子量呈负相关，即分子量愈小，杀菌作用就愈强，因此，认为其抑菌机制主要是HRP能抑制白色念珠菌芽生孢子产生，白色念珠菌在口腔粘膜的附着依赖于芽生孢子，HRP阻止白念珠菌在口腔内定植。另外，HRP可以改变白念珠菌菌膜渗透性，使膜破裂，达到杀菌作用。进一步研究表明，HRP-5的羧基末端14个氨基酸残基构成的肽链和α-螺旋式构型是很重要的杀菌功能片段和模式，最主要的功能性残基是第15、18、19、21位的组氨酸，第11和13位的赖氨酸和第12位的精氨酸。HRP的螺旋式构型在疏水环境下可以改变白念珠菌细胞膜的渗透性和通过膜的离子梯度。

富组蛋白吸附于牙釉质表面，参与获得性膜的形成。被磷酸化的中性富组蛋白、碱性富组蛋白以及被唾液中蛋白酶引起的降解产物，对羟磷酸灰石表面的吸附能力不同。histatin 1、3、5都能参与获得性膜的形成，histatin 5的吸附能力最强，小分子富组蛋白在获得性膜内未被发现，可能与其分子量太小和涎腺合成分泌该类物质的量少有关。

综上所述，富组蛋白参与唾液的缓冲功能，调节口腔菌丛生长，对维持口腔环境的钙磷平衡非常重要。

（四）富酪蛋白

富酪蛋白（statherin）是富含酪氨酸和脯氨酸的磷酸蛋白，来源于腮腺、颌下腺、支气管。在腮腺唾液中的平均浓度为70μg/ml，全唾液中为2～6μM，分子中酪氨酸、脯氨酸、谷氨酰胺的总含量大于50%，芳香族氨基酸为25%，酸性氨基酸25%，脯氨酸16%。富酪蛋白由43个氨基酸残基组成，分子量为5380，等电点4.22。利用高效液相色谱（HPLC）从颌下一舌下腺分泌液中分离出富酪蛋白的3种变种SV_1、SV_2和SV_3，它们占总富酪蛋白的30%。

富酪蛋白与富脯蛋白在分子结构上具有很大的相似性，其电荷分布极不对称，带负电荷的含磷酸基团的氨基酸残基集中于氨基末端，包含5个氨基酸残基，而分子的其余部分主要为疏水和不带电荷

的氨基酸残基，由于其结构的相似性致其在某些生物学功能上与PRPS有相似性。

富酪蛋白和富脯蛋白一样，能连结于HA上，该作用与氨基末端的多肽段有关。富酪蛋白和富脯蛋白都能促进放线菌在牙面的粘附，H^3标记的富酪蛋白在HA上的吸附量是PRP-1和PRP-3的5～6倍，在唾液中加入未标记的富酪蛋白能显著抑制H^3-PRP-1在HA珠上的吸附，说明富酪蛋白能竞争性抑制富脯蛋白在牙面上吸附。研究表明，富酪蛋白不能促进变链菌在牙面上粘附，而PRP是变链菌粘附素在牙面上的受体。由此可见，富酪蛋白通过竞争抑制变链菌粘附素的受体——PRP在牙面上吸附，降低PRP在获得性膜内的含量，从而影响变链菌在牙面上粘附。婴幼儿唾液中富酪蛋白的含量低于成年人，这可能是儿童牙面对变形链球菌有更明显的易感性原因之一。

富酪蛋白不仅能吸附于HA，而且还能抑制羟磷灰石晶体的生长，这种抑制作用可能与分子羧基末端的肽段有关。富酪蛋白能结合唾液中的Ca^{2+}，维持唾液中的Ca^{2+}，处于超饱和状态。

（五）免疫球蛋白

口腔唾液免疫球蛋白是非腺泡来源的唾液蛋白，是局部免疫系统和系统免疫系统反应的产物。唾液中主要免疫球蛋白是SIgA，约占唾液总抗体的45%，IgG在血液中占整个免疫球蛋白的80%，免疫荧光染色发现涎腺中合成IgG的浆细胞数量极少，这就解释了为什么唾液中IgG水平低。而通过龈沟液间接来源于血浆的IgG进入全唾液稀释后浓度变低。在牙龈炎患者唾液中IgG浓度相对增高。有资料显示，小涎腺分泌IgG浓度高于腮腺，面上唇腺分泌的IgG量显著高于下唇腺。

过去一直认为唾液中SIgA来源于血清。最新研究表明IgA是由来源于肠系膜上Payer斑的淋巴细胞迁徙于涎腺中合成，而非来源于血清，SIgA在腮腺唾液中占IgA总量的90%，在全唾液中占83%～87%。尽管小唾液腺分泌液占全部唾液量的28%，但是其分泌液中SIgA浓度比腮腺液大4倍，因此小涎腺分泌的IgA占全部唾液中IgA的30%～35%，可以认为小涎腺是唾液IgA的主要来源。

分泌型IgA在分子结构上与血清型IgA不同，血清IgA与其他免疫球蛋白IgG、IgE、IgD一样是经典的单节显性特点，血清中少部分IgA包括着一个额外的J链，以二聚体形式存在，而唾液和其他外分泌液中的IgA复杂得多。它是由J链连接的IgA二聚体和二硫键连接的分泌片（secretion piece，简称SP，又称Secretion component，简称SC）组成，其分子量约为38000，沉降系数为11S。IgA和J链由唾液腺内的浆细胞合成。J链是一种富含半胱氨酸的糖蛋白，它以共价键方式由两个二硫键连接到IgA的重链上，将两个IgA单体连接成二聚体。

分泌片（SC）是由上皮细胞合成的一种糖蛋白，碳水化合物约占13%，分子量约为70000，它以非共价键方式连接两个IgA分子单体，组成分泌型IgA即SIgA。SC也可以是游离状态，与J链共同存在于分泌液中，SC作为完整的膜蛋白，在二聚体IgA通过上皮细胞时，SC与二聚体IgA结合，在上皮细胞内形成膜囊结构转移到上皮细胞的管道端，在穿过细胞膜时，SC被蛋白水解作用而切断，SC前体部分仍与IgA二聚体是共价键结合。SC不仅是IgA外分泌的机制，而且增加外分泌SIgA对蛋白水解酶的抵抗力，有稳定IgA的作用。

SIgA根据其重链的不同将其分为SIgA1和SIgA2两种亚类，IgA1在血清中占IgA总量的80%～90%，而在外分泌中SIgA1占总量的50%～74%，也有作者认为SIgA1和SIgA2在外分泌液中量大致相同，直到目前，关于IgA1和IgA2可能存在生物学功能的差异知之甚微。然而，IgA1在唾液和菌斑内易被S.sanguis和S.mitis等细菌产生的IgA1蛋白酶降解，分泌片在SIgA1不能保护其被IgA1蛋白水解酶的降解。SIgA2能抵抗IgA蛋白水解酶的消化作用，维持SIgA1结构的完整性。

不同龋敏感人群，牙周疾病不同严重程度的人群，其唾液中特异性抗体的水平有差异。无龋人群与龋敏感人群相比，其抗变链菌、抗表面抗原Ⅰ/Ⅱ，抗GTF的抗体显著高于无龋人群。检查幼儿全唾中抗变链抗体的水平，追踪观察表明，抗体水平高者不易患龋。由此可见，唾液中的抗体水平对人类口腔常见疾病发生起着重要的影响作用。

除此以外，唾液中的细菌蛋白构成了唾液蛋白质的一部分。唾液中可培养的细菌总数为6×10^9/ml，以口腔链球菌为主，约占50%，最多见是唾

液链球菌、轻型链球菌、乳杆菌、酵母菌、韦荣菌、奈瑟菌以及原虫、螺旋体等。

三、唾液酶类

唾液中含有很多种酶（表9-2-5），一部分由唾液腺分泌，一部分由唾液中细菌产生。

表9-2-5 唾液中的酶类

碳水化合物酶类	淀粉酶、麦芽糖酶，糖甙酶、溶菌酶、透明质酸酶、粘蛋白酶、转化酶、葡糖醛酸甙酶
酯酶类	酸性磷酸酯酶，碱性磷酸酯酶、己糖二磷酸酯酶、酯酶、乙酰胆碱酯酶、硫酸软骨素酶、芳基硫酸酶
转移酶类	葡糖基转移酶、果糖基转移酶、触酶、过氧化物酶、己糖激酶、琥珀酸脱氢酶
蛋白溶解酶类	蛋白酶、肽酶、尿素酶

（一）溶菌酶

溶菌酶是一种低分子量不耐热的碱性蛋白质，精氨酸含量较多。体内许多组织和体液中都含有溶菌酶，如乳汁、唾液、肠道以及吞噬细胞溶酶体颗粒中含量较多。溶菌酶也存在于鸡蛋清和某些细菌中。

1.来源和浓度　唾液溶菌酶有5个来源，即大唾液腺、唇部小唾液腺、舌腺、龈沟液和游走进入口腔的白细胞。牙龈组织内酶活性很低（2.7～4.5μg/g）。腮腺、颌下腺及舌下腺唾液溶菌酶的浓度并不是易感龋和抗龋的决定因素。Korsrud和Brandtzaeg用免疫组织化学和配对免疫荧光染色，发现在闰管细胞中，溶菌酶的浓度最高，故提出溶菌酶的浓度与唾液流速之间是反比的关系。24小时内，餐间溶菌酶浓度要比进餐时的浓度高，颌下腺及舌下腺唾液溶菌酶的浓度比腮腺高得多，小涎腺分泌液中溶菌酶浓度也很高。

用免疫过氧化酶-抗体结合法确定了溶菌酶活性存在于所有唾液腺的腺泡导管内。浆液腺、混合腺及少数粘液腺中都有酶活性存在。研究发现游走进入口腔的白细胞有溶菌酶活性，脱落上皮细胞无酶活性。通过龈沟进入口腔的白细胞每分钟约3万个，每小时仅能提供10～12μg溶菌酶，对唾液中酶的构成影响不大。唾液中溶菌酶的活性远高于血清，唾液腺有局部合成溶菌酶的功能，放射性同位素标记物进行的研究已证实腮腺有局部合成溶菌酶的能力。

2.结构和性质　溶菌酶是一种蛋白质，在多个基因控制下合成。各物种间溶菌酶氨基酸的数量、排列顺序及活性基团都各不相同。人类溶菌酶为130个氨基酸连成的一条单链由4个二硫键连结成一盘曲的球状蛋白，在X线晶体衍射照片上显示为同心圆状的重叠交叉的电子致密带。唾液溶菌酶分子量15000，等电点11，为碱性蛋白质，在酸性环境中稳定。在生理液中可与糖蛋白、粘蛋白及细菌表面的阴离子结合，这种复合物可在钠离子作用下离解。酶活性pH5.0时最高，pH8.0时极低，具有一定的热稳定性，在100℃环境下2分钟仍可保持酶活性，但随着温度升高，活性下降，温度回降至45℃以下后，活性又逐渐恢复。当酶浓度高于20μg/ml时，有自身抑制作用。溶菌酶作为蛋白质，对异体具有抗原性。

3.对口腔细菌的作用　溶菌酶对多种非致病的革兰阳性菌有溶菌作用，对少数经过处理的革兰阴性菌亦可溶解。其机制是破坏细菌细胞壁氨基多糖，使细胞壁粘肽链发生水解，水解部位是乙酰胞壁酸和乙酰葡萄糖胺之间的β-1，4糖苷键，使四糖变为二糖，肽链断裂，细胞内容物逸出而溶菌。用鸡蛋白溶菌酶与口腔细菌进行培养，发现溶菌酶对下列细菌无溶菌作用：口腔类杆菌，产黑色素类杆菌，厌氧类白喉杆菌，兼性类白喉杆菌，梭形杆菌，乳杆菌，脓链球菌，葡萄球菌，轻型链球菌，唾液链球菌，小牙密螺旋体，产碱韦荣菌，痰弧菌。

将人腮腺液中溶菌酶加以纯化，发现其活性为鸡蛋白溶菌酶活性的3.5倍。在12烷基磺酸钠存在时，可以溶解轻型链球菌。变形链球菌预先用pH8.2缓冲液处理后，亦可被溶解。用溶菌酶和补体共同作用于细菌，对奈瑟菌、微球菌、克雷伯菌、链球菌和丝状杆菌有溶菌作用。在补体、IgA的共同作用下，溶菌酶可使大肠杆菌和韦荣菌溶解。唾液腺可以合成并分泌C_3，唾液中SIgA浓度亦很高，存在它们与溶菌酶共同作用的情况，因此可以认为溶菌酶对某些口腔细菌有溶菌作用。

（二）淀粉酶

唾液中淀粉酶含量最多，主要来自腮腺、颌下腺和舌下腺。根据淀粉酶分解产物的旋光性分为两大类，一类是α-淀粉酶，一类是β-淀粉酶。唾液淀粉酶属α-淀粉酶，β-淀粉酶多存

在于植物中。

α-淀粉酶是一种水解酶，能促进细菌细胞外多糖，支链淀粉、糖原、外源性淀粉分解成小分子双糖或单糖如麦芽糖、异麦芽糖，进一步被细菌利用。腮腺唾液中α-淀粉酶占总蛋白的30%，颌下腺中浓度相当低。唾液淀粉酶最适pH为6.8。

唾液淀粉酶的活性因不同个体、不同饮食、不同时间而有差异。早餐前，淀粉酶活性较低，进餐时升高，休息时则下降。唾液淀粉酶活性随流率的增加而升高。

（三）蔗糖酶

蔗糖酶分解蔗糖成等量的葡萄糖和果糖。唾液中蔗糖酶主要来自细菌。口腔许多细菌如变形链球菌、唾液链球菌、放线菌、乳杆菌、血液链球菌、轻型链球菌均可以合成蔗糖酶，位于牙菌斑内，少量释放进入唾液。蔗糖被认为是重要的致龋性碳水化合物。蔗糖酶活性大小反映细菌对蔗糖的利用速度以及个体对龋的敏感程度。作者曾对唾液和牙菌斑的蔗糖酶活性进行分析，唾液中蔗糖酶活性低于牙菌斑。因此，牙菌斑内蔗糖酶活性反映牙菌斑致龋力的大小。

（四）葡糖基转移酶

葡糖基转移酶是口腔致龋性细菌的主要致病因素之一。能合成葡糖基转移酶的细菌如变形链球菌利用蔗糖分子中的葡糖基合成具有粘附性、水溶性、非水溶性葡聚糖。这些大分子多糖对细菌在牙面的定居和菌斑形成起十分重要的作用。人类唾液中存在着葡糖基转移酶（GTF）和果糖基转移酶（FTF），这些酶不仅具有酶活性，而且具有吸附性，能吸附于其他细菌细胞表面和羟基磷灰石上，并且吸附状态的酶仍保持酶活性。唾液是口腔内牙齿和细菌的外环境，唾液GTF来自于能产生GTF的菌株，唾液为GTF分子的转移起着载体作用。游离的GTF可以转移吸附到细菌细胞和牙体表面，使原来具有能合成葡聚糖的细菌GTF活性增加，合成能力增强；使原来无葡聚糖合成能力的细菌或牙面获得性膜具有GTF活性、获得合成葡聚糖的能力。GTF连续不断地吸附沉积于菌斑和菌斑基质，使菌斑和细菌更为牢固地附着。

唾液中含有可吸附性、具有酶活性的细胞游离型GTF，其在蔗糖依赖性细菌附着和菌斑形成过程中的作用不容忽视。

四、其他有机成分

（一）糖类、脂类和维生素

全唾液中含少量的游离葡萄糖（5～10mg/L），当进食淀粉或糖后，其含量可以增加。颌下腺唾液中含半乳糖、葡萄糖、甘露糖、岩藻糖、甲基戊糖及多种糖胺类物质。唾液中乳糖的变化较大，进食后乳糖呈10倍增加。

唾液含脂量大约20～30mg/L。腮腺唾液含脂浓度约28mg/L，颌下腺唾液含脂约20mg/L。唾液脂肪主要以甘油三磷脂、胆固醇、游离脂肪酸和卵磷脂形式存在。关于唾液脂肪的生物学功能，尚不十分清楚。目前认为，唾液中的脂肪可以在牙面上形成一层保护性脂肪膜，减弱酸性物质对牙面的脱矿作用。

唾液中的维生素主要是水溶性的，一部分由细菌合成，另一部分来自血液。口腔中的白色念珠菌、乳杆菌等产生大量的维生素B。唾液中维生素的平均含量低于血、尿或胃液。患龋者唾液中维生素C含量高于不患龋者（2.18mg/L，1.17mg/L），提示唾液维生素主要来源可能是细菌。

（二）氨基酸

唾液中存在18种氨基酸，其中9种含量恒定，9种不恒定，平均含量约34.4～47.8 mg/L，来源于肽类和蛋白质的分解。主要氨基酸是天门冬氨酸、谷氨酸、苏氨酸、丝氨酸、甘氨酸、丙氨酸、苯丙氨酸、亮氨酸、异亮氨酸以及脯氨酸、胱氨酸、缬氨酸、蛋氨酸、酪氨酸、色氨酸、组氨酸、赖氨酸和精氨酸。唾液中的氨基酸可以为唾液细菌生长提供养料。

（三）尿素和氨

唾液中尿素含量9～109mg/L。尿素由唾液腺从血液中过滤而来，浓度与血浆的尿素浓度有关。随着唾液流出量的增多，尿素浓度相应减少。尿素是唾液中降解最快的含氮物质。口腔中细菌如葡萄球菌能产生大量的尿素酶，使尿素分解成氨和二氧化碳。氨能增高pH，防止局部pH的下降。

（四）唾液素（sialin）

唾液素是一种含精氨酸的四肽物质，可以转化成胺和腐胺，缓解pH的下降，使唾液pH上升。中和342g蔗糖产生的有机酸，需要消耗208g的唾

液素。

第二节 唾液的生物学作用

唾液具有十分复杂的生化组成，唾液的质和量受各种因素的影响较大，可以因不同人、不同年龄和一天内的不同时间而异。口腔内的唾液具有复杂的生物学作用，对牙齿及口腔其他组织的正常活动起十分重要的作用。

一、消化和味觉作用

唾液含大量水分和粘蛋白，具有很好的滑润和软化作用。进入口腔的食物在消化前必须与唾液混合。同时刺激味觉，帮助食物下咽，有利于咀嚼运动。未刺激唾液的低钠、氯、葡萄糖和缓冲能力对低浓度的咸、甜、酸、苦味的感觉有利。

淀粉酶是唾液的主要消化酶，辅助含淀粉食物的口腔清洁，粘蛋白能润滑口腔组织，对咀嚼、吞咽和发音起重要作用。患口干症的病人因唾液分泌减少，进食和吞咽十分困难。

二、清洁作用

唾液作为一种天然的冲洗液，能冲洗、稀释和清除停留在口腔、牙面上的细菌、食物残渣，保持口腔的清洁。如果唾液分泌量减少，冲洗作用减弱，细菌、食物残渣在口腔的停留时间延长，增加了口腔细菌感染的机会。患口干症者，口腔各种疾病的发病率，如龋病、牙周病的发生增多。

三、缓冲作用

口腔中含有大量的产酸性细菌，唾液 pH 一般处于中性状态，重要原因是唾液中存在各种缓冲体系。重碳酸盐是唾液中最重要的缓冲物质，重碳酸盐缓冲系（HCO_3^-，H_2CO_3）占唾液缓冲能力的 64%～90%。表达公式为：

$$pH = pK_a + \log \frac{[HCO_3]}{[H_2CO_3]}$$

式中 pK_a 表示弱酸在此缓冲体系内电离常数的负对数。公式表明唾液 pH 取决于弱酸的电离常数 K_a 和组成缓冲系的两个组份的浓度比值。pK_a 是常数，一般值为 6.1。

在非刺激状态，唾液腺内碳酸酐酶代谢活动产生的 CO_2 很少，重碳酸盐又可能在腺管内被吸收，唾液中重碳酸盐的浓度很低，唾液的缓冲力弱。若刺激增加唾液的分泌，重碳酸盐的含量增多，$[HCO_3^-]/[H_2CO_3]$ 的比值增加，唾液 pH 上升，可高达 7.8。当唾液流速增加到 1ml/min 时，重碳酸盐的浓度上升到约 30～60 毫克分子。此时，重碳酸盐就能有效地发挥缓冲作用。唾液中重碳酸盐还可以扩散入菌斑，中和细菌产酸。除重碳酸盐外，唾液中的蛋白质、磷酸盐也起一定的缓冲作用。

四、保护作用

唾液对口腔组织的保护作用是唾液各种生物作用的综合体现。机械冲刷作用，保护牙齿、口腔粘膜，减少感染性疾病的发生。缓冲作用调节唾液 pH，使之处于中性环境，阻止牙齿无机物被溶解。唾液中的免疫球蛋白对龋病、牙周粘膜病的免疫保护均有重要的作用。唾液溶菌酶促进细菌的溶解。一些无机成分如钙、磷、氟可以促进早期龋的再矿化，起天然的防护作用。

除此之外，唾液还具有①稀释作用：当刺激性强的食物进入口腔，唾液的分泌量立即增多，稀释其浓度，缓解了对口腔组织的局部刺激作用。②排泄作用：有些代谢产物或毒物，通过唾液排出体外如汞、铅等。③内分泌作用：唾液中可检测到腮腺素、肾上腺皮质激素、高血糖素、反应性胰岛素等。④固位作用：唾液可以增加全口义齿的基托与牙槽嵴粘膜的附着力，增加义齿的固位性。唾液分泌量还可以反应机体的水代谢情况。机体缺水时，唾液分泌减少，出现口干症状，提示人们摄取水分。

第三节 唾液在维护口腔生态平衡中的作用

唾液是口腔微生态的一个重要组成部分，含有大量的微生物以及生长所需的物质。因此，唾液对维护口腔正常生态平衡起重要的调节作用。

一、对口腔微生物生长的影响

唾液对微生物生长的影响是多方面的，归纳起来有两个方面：

（一）促进生长

唾液含丰富的糖、蛋白质、氨基酸、维生素、矿物质，具有适宜的温度、湿度、pH、缓冲系、Eh，是口腔微生物生长繁殖的天然培养基。唾液处于流动状态，不断分泌，不断排泄。凡是能在口腔中停留的细菌均可从唾液中获取足够的养料。

（二）抑制生长

正常情况下，口腔中保持0.5～1ml唾液，唾液平均流率为30ml/h，口腔唾液更新速度大大超过细菌的繁殖速度，结果使一些细菌尚未在口腔组织上附着以前就被清洗出口腔。

唾液含有抗菌因子，抑制某些微生物生长。正是这种促进-抑制作用，调节口腔微生态的平衡，维持口腔的健康状态。

唾液中的亚硫氰酸盐通过氧化巯基，失活细菌糖代谢酶，如己糖激酶、醛缩酶、丙酮酸激酶、磷酸果糖激酶，中止糖代谢，阻抑细菌生长繁殖。唾液溶菌酶通过抑菌、杀菌和溶菌作用，阻止对溶菌酶敏感细菌在口内的定植，调节口腔微生物群。此外，唾液中的免疫球蛋白能凝聚细菌细胞，改变细菌对组织的粘附和定植。唾液中的乳铁蛋白具有很强的螯合铁能力，通过摄取细胞中的铁，抑制细菌生长。

二、在细菌吸附中的作用

细菌对口腔组织表面的吸附是细菌在口腔生存的首要条件。进入口腔的细菌若不能很快地粘附在牙面上或口腔软组织上，就会很快从口腔中清出。细菌生活在唾液中，唾液对细菌在表面的吸附定植起十分重要的作用。

唾液糖蛋白一方面选择性吸附于牙面，作为细菌粘附于牙面的受体促进细菌粘附定居，另一方面作为凝集素使细菌凝集成团促进从口腔中清除。

三、唾液碳水化合物清除率

龋病是牙菌斑、食物碳水化合物和易感宿主相互作用的结果。在这一相互反应致龋的过程中，唾液起着十分重要的作用。唾液碳水化合物清除率（carbonhydrate saliva clearences）是指摄入糖后，糖在唾液中停留的时间和唾液中糖的浓度。清除率直接影响唾液与牙菌斑间的糖扩散速度以及牙菌斑对糖的摄取，因此，研究唾液中碳水化合物的清除率，比较各种糖的清除速度对于研究糖在龋病发生中的作用和唾液的抗龋作用是很有益的。

（一）唾液碳水化合物清除率的体外实验

一种可溶性的物质进入口腔很快被新分泌的唾液稀释，然后被吞下，该过程相似于体外实验的系列稀释。唾液清除率是指一种物质在唾液中随时间减少的过程。糖的致龋性在于在口腔内发酵产酸，使牙齿硬组织溶解。糖要致龋必须从唾液中扩散入牙菌斑，扩散速度与唾液和牙菌斑之间糖浓度梯度呈正比。碳水化合物唾液清除率的速度是牙菌斑对糖利用率的重要因子，并调节糖的致龋作用。

Swenander-Lanke在1957年就从理论上研究碳水化合物在口腔的清除，提出糖清除率可以用许多参数表达如碳水化合物唾液清除的速度常数，糖在唾液中维持一定浓度的时间长短。通过电子计算机建立的理论模型研究唾液糖清除率，表明非刺激性唾液的流速和吞咽前后口腔中的唾液体积对糖的清除率有明显作用，而摄入糖量对清除率的影响甚小。这种理论模型提示唾液非刺激性流速愈高，吞咽前后唾液体积愈低，清除唾液含糖所需要的时间就愈少，Lagerlof等研究唾液对mitior链球菌纯培养人工菌斑pH的影响作用，证实对人工菌斑pH下降影响最大的是非刺激性唾液流速。低唾液流速时（0.1ml/min），糖的清除速度减慢，流速0.1mg/min与1.0ml/min比较，前者更能降低pH。该作者还发现吞咽前后唾液的平均体积分别为1.1ml和0.75ml。吞咽前后唾液体积比值愈小，糖从口腔清除就愈快，否则就影响pH的降低。吃糖后几分钟内唾液糖的浓度明显影响糖扩散速度，牙菌斑pH下降不仅与糖和细菌的量有关，也与影响唾液清除率的因素有关，如最大唾液流速；糖刺激与最大流速出现的时间差异和糖的甜味阈值。

总之，影响糖清除率的唾液因素包括：①反应开始时口腔内含糖量；②糖的甜味阈值；③唾液最大刺激流速；④糖刺激与出现最大唾液流速之间的

时间差异；⑤吞咽前后唾液的体积。

蔗糖浓度0～10%对牙菌斑pH有明显的影响，pH是随糖浓度增加而下降，再增加蔗糖浓度对菌斑pH没有明显影响。在实验开始前两分钟，牙菌斑pH下降与蔗糖浓度的相关性最大，表明细菌一经接触到蔗糖，在短短几分钟内，便可出现较大的pH下降。蔗糖扩散入牙菌斑的速度取决于唾液和菌斑之间的浓度梯度，食糖后即刻的浓度梯度最大。唾液和牙菌斑中糖的浓度很快达到平衡，这是由于蔗糖快速扩散使菌斑内糖浓度快速升高。因此，可以认为吃糖后几分钟唾液清除率是衡量牙菌斑对糖利用能力的指标之一。

（二）唾液碳水化合清除率体内试验

溶解在唾液中的糖是牙菌斑代谢底物，糖的清除速度是龋敏感性的一个重要参数。葡萄糖和蔗糖在唾液中的清除是分两步进行，快速清除阶段，约需6分钟，紧接是慢清除阶段，约需6～12分钟。这种双相清除曲线出现可能是快速清除阶段唾液流速较快所致。葡萄糖或蔗糖进入口腔，一是刺激唾液分泌，加快流速，二是新分泌的唾液持续稀释糖，然后被吞咽。葡萄糖和蔗糖的清除速度基本相同，当唾液糖浓度降至1mg/ml，葡萄糖需时7.2分钟，蔗糖需时6.3分钟。

唾液分泌速度对唾液葡萄糖清除和牙菌斑pH变化有一定的影响。含漱10%葡萄糖后，当唾液分泌速度低时（口干症患者），唾液内葡萄糖浓度比流速正常者高得多，将唾液葡萄糖浓度值用对数表示，出现双相清除型，一是陡的早期相，陡后是一个慢相，即唾液糖双相清除；同时唾液分泌速度既影响唾液内葡萄糖清除速度，也影响牙菌斑内pH变化。Stephan曲线表明含漱糖液牙菌斑pH快速下降，接着较慢地回升。Stephan曲线中pH下降阶段发生在糖清除反应的快速阶段，pH回升则在慢反应阶段，说明糖唾液清除与菌斑pH变化有着内在联系。

糖唾液清除率与糖浓度有关。分别含漱5%、10%、25%葡萄糖液，唾液葡萄糖的清除时间分别为15、17.5、21分钟。口内不同部位，蔗糖以不同的速度被清除，最快是下中切牙区，而该区的龋病发生率比其他区域低。可以认为口腔不同部位糖清除速度不一，具有部位特异性和个体差异。

第四节 影响唾液化学组成的因素

唾液的组成受到许多因素的影响，同一个人、不同时间，吃不同的食物以及在不同时间采取唾液标本，其组成可以是不同。不同个体，唾液的组成的差异较大。唾液还具有流动性，应该从动态的角度去认识唾液组成的特点。归纳起来，影响唾液组成的因素主要是：

一、不同腺体的分泌

口腔三对大唾液腺和无数小唾液腺体，在正常人的生命活动中不断分泌唾液。腮腺是最大的唾液腺，分泌浆液性唾液，含丰富的蛋白质，淀粉酶、磷酸盐较多，钙含量较低。颌下腺和舌下腺分泌混合性唾液，但颌下腺主要分泌浆液性唾液，舌下腺主要分泌粘液性唾液。舌下腺分泌的唾液中含大量的粘蛋白、钙盐。此外，口腔中还含有许多小唾液腺，主要分布在舌、唇、颊、腭各部粘膜下层内，开口于各粘膜表面，分泌粘液性唾液，含较多的粘蛋白、氯化物，磷酸盐含量则较少。口腔小唾液腺的分泌量虽仅占每日唾液总量的7%～8%，而其中粘蛋白即占唾液粘蛋白总量的70%。分析比较唇部小唾液腺及腮腺分泌液中IgA、IgG和IgM浓度，IgA是唇部小唾液腺分泌液中较多的一种免疫球蛋白，占全部唾液IgA的30%～35%，平均浓度比腮腺液高4倍，小唾液腺液IgA平均浓度19.4μg/ml，腮腺液IgA平均浓度为62μg/ml。在腮腺液中未查见IgG，小唾液腺液中则可查到，而IgM二者都没有测到。

二、年龄因素

唾液的质和量与年龄有密切的关系。老年人平均唾液量最低为0.37ml/min，儿童最高为0.65ml/min。老年人唾液中钠、钾、镁平均浓度较高，儿童唾液中钙含量较高。

年龄不同，唾液中乳酸脱氢酶和碱性磷酸酶活性不同，6～13岁组乳酸脱氢酶活性是3～5岁组的2倍，是61～81岁组的2.3倍。碱性磷酸酶活性也是以6～13岁组最高，是3～5岁组的1.4倍、61～81岁组的2.4倍。

三、刺激性物质

唾液的分泌受外界刺激物的刺激发生变化，咀嚼肌兴奋时，对唾液的分泌有明显的促进。不同食物对唾液分泌影响是不同的，干燥性食物刺激唾液的水分增多，肉类食物使唾液更粘稠，碳水化合物则使唾液中利用碳水化合物的酶类含量增加，如淀粉酶、葡萄基转移酶等活性增加，蛋白质多时，增加唾液尿素。

光线可以刺激唾液分泌，而黑暗和恐惧可以减少唾液的分泌。

任何刺激物均引起唾液分泌增加，使唾液中钠、钙、氯化物、重碳酸盐、蛋白质浓度和pH升高，而镁、磷、尿素浓度则减少。

口腔有金属修复体的受试者唾液中微量元素发生变化，其中铬增高6倍，银增高4倍，锰、锌、铅分别增高1.7倍、1.6倍、1.5倍，铁、镍、铜的变化不大。

吸烟也可改变唾液的成分，香烟中的化学成分对细胞内蛋白酶的合成与释放有激活作用，吸烟能使唾液中蛋白水解酶的活性增加，损害胶原、弹性硬蛋白、基底膜和结缔组织原纤维结构，使口腔软组织出现炎症和破坏性病变。另外，吸烟可以使唾液中蛋白水解酶抑制物的活性降低。

经常饮茶，唾液中氟含量增加。

四、血浆成分的影响

血浆成分变化对唾液影响较大，小唾液腺主要是血浆渗出液。血浆中尿素、皮质醇等浓度直接关系到唾液中这些物质的浓度。已证实，血浆中醛甾酮浓度增加可以减少唾液的钠，同时使唾液钾浓度上升。

血浆氟化物浓度对人腮腺唾液氟浓度有影响。血浆氟浓度高于唾液，血浆氟达最高浓度所需时间比唾液短。唾液氟浓度峰值比血浆氟出现迟9～14分钟。因此，血浆与唾液氟浓度密切相关，氟从血管到唾液腺泡及从唾液腺导管到唾液的转移需要一定的时间。

另外，不同时间和方法采集唾液对其成分有一定的影响。正常情况下，唾液分泌具有一定的生理规律性，上午7点到午后11点唾液的分泌增加，下午1点～7、8点达高峰，夜晚分泌少或停止。

第五节　唾液与口腔疾病发生的关系

唾液对牙齿、牙周围组织及舌的健康起着十分重要的作用，唾液不仅包括由大小唾液腺分泌的唾液，还包括微生物及其产物、龈沟液，粘膜脱落细胞，血液细胞、食物残渣及其他物质。因此，唾液中的各种生化组成的变化是很大的。一方面，唾液在一些口腔疾病的发生上起重要的作用，另一方面，口腔中的各种疾病皆可反应在唾液中，通过测定唾液中生化值的变化可以对某些疾病作出相应的诊断或了解口腔疾病的治疗情况，判断其预后。

一、唾液与龋病

正常情况下，口腔中保持0.5～1ml唾液，牙齿处于唾液中。因此，唾液对龋病的发生起十分重要的作用。唾液在龋病发生、发展中起双重作用，一是抗龋作用，另一方面则是致龋作用。

（一）唾液的抗龋作用

龋病是一种由口腔细菌引起的疾病，细菌生活在唾液环境中。唾液的量和质对细菌的致龋都产生明显的抑制作用。

正常唾液的分泌量平均每日约1L，平均流速30ml/h，具有一定的冲刷作用。唾液的更新速度大大超过细菌的繁殖能力，限制一些细菌对牙齿的定植，使一些致病性的细菌在尚未粘附在牙面之前随唾液被清洗出口腔，减少了口腔细菌的数量。临床观察发现，唾液分泌量减少者，如患干燥综合征者，头颈部放疗患者，由于唾液腺分泌功能破坏，使唾液分泌量减少，这些病人龋病的发生率明显升高。在短时间内，出现多个牙、多个牙面的龋损。动物实验证实切除实验鼠的唾液腺，明显增加实验鼠牙冠和牙根龋的发生。Rathje调查10个受试者唾液分泌速度及粘度与龋敏感性的关系，提出龋敏感性愈高者，唾液的分泌速度愈小，粘度愈大（表9-2-6）。

表 9-2-6 唾液分泌速度与龋敏感性的关系

龋敏感性	唾液粘度	分泌速度 ml/10min
不敏感者	24	3.9
敏感者	136	1.6
高度敏感者	250	0.8

唾液中含大量的糖蛋白，主要由颌下腺分泌而来。糖蛋白呈酸性，很易与牙齿的钙结合。糖蛋白选择性地粘附在牙面上，形成获得性膜。此膜对牙齿表面具有一定的保护作用，使牙齿免受酸性物质的侵蚀。唾液中的脂类物质也可以在牙面上形成保护性的脂膜。但牙面上的各种有机物均可成为细菌对牙面定植的附着体，也可能被酸透过，因而这种保护作用是有限的。

唾液还含大量的抗菌物质，如乳过氧化物酶系统、溶菌酶、免疫球蛋白、唾液素等，通过凝集、抑制、杀伤或溶解口腔中的致病菌，减少致病菌的数量，从而减少龋病的发生。

唾液 SIgA 在溶菌酶和补体参与下，对口腔细菌产生直接的杀伤作用。SIgA 能干预细菌的附着，抑制细胞外多糖合成，封锁细胞表面的受体部位，阻止细胞间或细胞与物质表面的结合，或覆盖于细菌表面从而改变其性质，对牙面和粘膜表面产生保护性作用。也可以凝集菌细胞成团块而被唾液清除。研究发现无龋者全唾液中的 IgA 含量较龋活跃者高，低龋者分泌的 IgA 较龋敏感者显著增多。Zengo 等发现无龋者颌下腺中 IgA 含量显著地高于龋易感者，而腮腺中 IgA 差异不大。

唾液中存在着白细胞，计数可达 540/mm^3，其中许多可见到含有被吞食的微生物。无龋者唾液白细胞吞噬细胞的能力大于龋敏感者。

唾液中还含丰富的无机离子，如 Ca^{2+}、P、F，对早期龋有一定的修复能力，可以促进再矿化，使早期龋损有治愈的可能性。将酸蚀后的牙釉质放入唾液中 48 小时，可以恢复其硬度。因此，再矿化的物质主要来自唾液。

（二）唾液的致龋作用

牙齿浸泡在唾液中，唾液参与龋病发生的各个阶段。唾液的致龋作用是指唾液有利于龋病发生的方面。唾液中含有丰富的营养物质，适宜的温度、湿度、pH，是致龋性细菌生长的理想培养基。因此，唾液为细菌的生长提供条件，使口腔细菌不断从唾液中获取养料。

唾液糖蛋白选择性吸附在牙面上，为细菌在牙面的定植提供条件。组织学观察，口腔细菌极少直接粘附在牙面上，绝大多数是借获得性膜粘附在牙面上。因此唾液糖蛋白能促进牙菌斑的形成。

二、唾液与牙周病

唾液覆盖在牙齿、牙周组织和口腔粘膜上。唾液中粘多糖和糖蛋白使唾液的粘度较高，粘性唾液增加了食物的润滑，便于吞咽，对牙周及口腔粘膜表面起保护性屏障作用。糖蛋白吸附在牙周组织表面形成一层粘液膜，是一种亲水性的膜，可以吸收并固定水，避免组织干燥，减低上皮组织的通透性，不利于细菌进入组织。唾液抗菌因子如溶菌酶、凝集素、白细胞和各种抗体能破坏、抑制口腔中致牙周病的一些细菌，降低口腔细菌的数量和毒力，减少细菌对上皮细胞的吸附，不利于细菌在口腔粘膜上的积聚。如果唾液的分泌量减少，使口腔难以保持清洁，缺乏粘膜屏障作用，有利于细菌在口腔的滞留，造成牙周、粘膜发炎。

由于唾液标本的采集比龈沟液标本容易，患者也易接受，通过测定唾液的生化性质变化，可以了解牙周病的发生，对治疗效果进行评价。

混合唾液中生化组成的变化与牙周病临床症状有密切的关系。牙周病患者的混合唾液粘度显著高于健康者，且细胞溶酶体、β-葡萄糖醛酸苷酶、β-乙酰半乳糖酶含量高于正常值，这些酶与细胞变性、坏死有关。牙周病混合唾液中的炎症诱发物质——组织胺缓激肽、缓激肽酶的含量增加，而腺激肽释放酶含量较低；前列腺素，去甲肾上腺素和肾上腺素，胶原酶的含量均高于正常值。牙周病时，唾液腺牙周膜的血管通透性增加，唾液腺功能状况异常，以及唾液细胞数量增加，使混合唾液中游离氨基酸的浓度比正常人高，如赖氨酸、组氨酸、甘氨酸、丙氨酸、天门冬氨酸、谷氨酸、苏氨酸、蛋氨酸、苯丙氨酸和缬氨酸含量的增高。唾液亚硝酸盐含量和硝酸还原酶活性的变化与牙周炎症时微生物的组成、数量及白细胞数量变化有关。唾液中一些细菌如韦荣菌、梭杆菌、葡萄球菌在口腔中具有硝酸还原酶活性。重型牙周炎患者的唾液硝酸还原酶活性明显增高，而亚硝酸含量明显减少。

通过测定唾液中上述物质含量，可以反应牙周组织的状况。

唾液溶菌酶活性高者，不易形成牙石，而活性低者，重度牙石形成。用溶菌酶糊剂治疗豚鼠试验性龈炎，可以减轻炎症反应。因此，溶菌酶对牙周组织有保护作用。另一方面溶菌酶作为一种溶蛋白酶，可对口腔组织有溶解作用，溶菌酶能造成龈袋内上皮衬里溃疡。溶菌酶杀伤革兰阴性菌，使细菌释放出内毒素及各种溶组织酶如透明质酸酶、硫酸软骨素酶、白明胶酶、胶原酶等，都可以造成牙周组织及粘膜的破坏。

在牙周病的发生中，多形核中性白细胞起重要作用。中性白细胞在吞噬细菌，免疫复合物和组织分解产物的过程中，分泌出大量胶原酶，组织蛋白酶和弹性蛋白酶，并堆积在牙周炎症部位，使炎症加重，破坏结缔组织。因此，龈炎和牙周炎病人唾液中中性白细胞弹性硬蛋白酶活性明显增高，同炎症的严重程度呈正相关。唾液中同时存在弹性硬蛋白酶的抑制酶，如抗白细胞蛋白酶。根据测定唾液中性白细胞弹性硬蛋白酶及抑制酶活性可以对牙周炎症感染程度及牙周炎的治疗效果做出评定。牙周炎治疗前的唾液弹性硬蛋白酶活性显著高于正常，经过牙周基础治疗和翻瓣手术治疗后，该酶活性又显著地下降，抗白细胞蛋白酶活性明显增高。

三、唾液与口腔粘膜病

唾液使口腔粘膜表面湿润，一旦唾液分泌量减少，湿润作用减弱，口腔粘膜干燥，出现裂痕，使口腔细菌易于侵入组织，造成炎症。因此，唾液对维护正常口腔粘膜起重要的屏障作用。患复发性口疮患者唾液流速和SIgA含量有改变，在发病早期SIgA增高，发病后期，治愈期则下降。复发性口疮患者唾液中SIgA高于正常人，前者144～150mg/L，正常者为130mg/L。口腔粘膜癌前病变者唾液中SIgA含量明显减少，SIgA的分泌速度也低于正常人。因此，可以认为唾液SIgA分泌减少与癌变同时发生，并可能为口腔感染并发症的发生创造有利条件。口腔溃疡性疾病与唾液中溶菌酶含量不足有关，随着疱疹性口炎的恢复，唾液溶菌酶活性升高，临床采用溶菌酶治疗慢性复发性阿弗他口炎和疱疹性口炎，收到了良好的效果。唾液中的粘多糖可以灭活病毒，病毒是引起一些口腔粘膜疾病的主要病源微生物，如单纯疱疹病毒。

吸烟、饮酒可以改变唾液腺的分泌动力学，从而导致唾液SIgA的变化。

第六节　唾液生物化学指标测定的诊断学意义

许多研究资料表明，唾液可以为许多口腔及全身性疾病的诊断提供一个简便、无创性的途径。

一、口腔疾病的诊断

通过检测唾液的物理性能，如流速、pH、缓冲能力和无机成分、有机成分、抗菌因子等生化组成的变化，可以辅助预测和诊断一些口腔疾病。对不同腺体分泌唾液的检测，对于诊断唾液腺炎症或自身免疫性疾病、了解药物制剂的治疗效果有重要价值。由于不同腺体分泌的唾液中含有局部脱落的细胞，用唾液进行细胞学检查，可以作为肿瘤诊断的一种方法。脱落的颊粘膜细胞可作为一种获取DNA的简易、无创性方法、进行囊性纤维变的基因分析。通过测定唾液乳杆菌、变形链球菌的数量预测对龋敏感程度的强弱。SIgA的量可用于判定口腔疾病是否有免疫缺陷。

二、全身性疾病的鉴别诊断

唾液的分析可以为全身性疾病的临床诊断和治疗提供有价值的信息。

唾液分泌受精神因素影响，已证实唾液流率与临床抑郁症有关系，情绪紊乱者唾液的分泌量明显减少，重症情绪抑郁者唾液中免疫反应产物——前列腺素的含量明显高于正常人。因此，通过测定唾液中前列腺素水平可以作为重症精神紊乱者的诊断指标。

唾液还可作为艾滋病毒和其他病毒的筛选研究。已证实HIV阳性人群中唾液与血抗体含量是一致的。唾液中还可查见甲、乙型肝炎病毒，辅助此类疾病的诊断。类风湿关节炎的患者唾液SIgA含量明显增高，同时伴钠增高。

肿瘤病人接受大剂量化疗药物如氨甲蝶呤、环磷酰胺治疗后出现的一个主要副作用是导致急性重症粘膜炎，继而出现致命性感染。由于上皮屏障功

能破坏，血管渗出增加使唾液中蛋白质含量明显增加，白蛋白含量的增加常常先于口腔炎症的发生。因此，测定唾液中白蛋白的含量可为化疗提供参考数据。通过测定全唾液中钠、钾含量变化，可以了解使用强心苷类药物患者是否出现中毒现象。中毒患者唾液中钠、钾含量明显增加，唾液中钾、钠产物分析是诊断此类病人的一种简易而灵敏的方法。

测定唾液 SIgA 含量可以辅助儿童慢性呼吸系统感染疾病的诊断。

三、药物的监测

唾液用于药物动力学研究和药物治疗的临床监测，许多药物已有稳定的唾液血浆含量比值。了解服用药物后唾液中药物含量，有利于人群药物的治疗剂量，调整药物用量。药物在唾液中的含量有明显的个体差异，目前已采用测定唾液中苯妥英钠、扑痛酮、乙琥胺，酰胺咪唑茶碱、可卡因、酒精及咖啡因含量水平。

四、激素水平的测定

脂溶性非结合性类固醇易进入唾液，其含量与血浆中游离，非结合性类固醇的含量呈一定的比例。从唾液中可以测到皮质醇、醛固醇、脱氢雄甾醇、睾酮、孕酮、雌二醇、雌三醇及雌酮等。唾液中类固醇的免疫分析已作为临床常规性内分泌检验的方法之一。已经证实测定唾液中雌三醇的含量是检查胎儿发育迟缓的有效方法。唾液中皮质醇含量测定是评价肾上腺皮质功能的途径。通过测定唾液雌二醇预测排卵及生育时间，这方面尚需进一步研究。

（周学东　黄定明）

第三章　龈沟液的生物化学

在牙颈部，游离龈的上皮衬里和牙齿之间形成V形的龈沟。早在十九世纪人们就已注意到龈沟液的存在，然而直到1958年Brill和Drasse才用荧光素的研究显示，龈沟液来自于血管内的物质，通过血管壁、牙龈结缔组织和龈沟上皮进入龈沟，随后的研究发现，白蛋白、内毒素、胸腺嘧啶、组织胺、苯妥英、辣根过氧化酶等都能穿透龈沟内上皮，这种穿透是通过细胞间隙而不是穿过细胞膜。

牙龈血管中的细胞成分、蛋白成分以及电解质不断地透过毛细血管壁，经过牙龈结缔组织、混合部分结缔组织成份，穿透沟内上皮细胞间隙，进入龈沟。这个过程在正常牙龈也是存在的。因为龈沟液来自局部微循环和结缔组织间液，在炎症状态时，血管通透性增加，沟内上皮间隙增宽，龈沟液渗出增多，龈沟液的成分也随之发生变化。

第一节　龈沟液的化学组成

一、细 胞 成 分

龈沟液中的细胞成分包括细菌、脱落上皮细胞、白细胞、多核中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞，在临床健康的龈沟液中91.1%～91.5%为中性多形核白细胞，8.5%～8.8%为单核细胞，其中58%为B淋巴细胞，24%为T淋巴细胞，18%为单核吞噬细胞。

二、电　解　质

龈沟液中Na^+和K^+的浓度随每天不同的时间而有波动，Na^+浓度在中午低于早晨，而K^+则相反，在中午高于早晨，在炎症部位龈沟液中Na^+浓度高于健康部位而K^+浓度则无显著差异。

Ca^{2+}浓度在正常龈沟液为19.64mg/L±7.68mg/L，在炎症部位龈沟液中为23.81mg/L±7.13mg/L，Fe离子浓度在正常龈沟液中的浓度目前尚不得知，在龈炎部位龈沟液中为3.042mg/L±0.646mg/L，在牙周炎部位龈沟液中为5.196mg/L±0.633mg/L。

三、有 机 成 分

（一）碳水化合物

在龈沟液中有葡萄糖、葡萄糖己糖胺和糖醛酸，龈沟液中葡萄糖水平高出血清3～4倍，这不仅反映了局部组织的代谢活动，也反映了局部微生物的代谢活动非常活跃。

（二）蛋白质

龈沟液中总蛋白水平远低于血清水平，没发现龈沟液中的蛋白水平与牙龈指数、牙周袋深度和骨丧失有相关关系。龈沟液中的蛋白质主要为IgG、IgA、IgM、补体C_3、C_4，血浆蛋白包括白蛋白、纤维蛋白原等。

四、特 殊 成 分

（一）胶原酶及其相关分子

胶原酶（collagenase）存在于正常牙龈和龈沟液中，并随着炎症程度的加剧而明显增加，在人牙周炎部位，龈沟液中胶原酶活性随牙龈炎症，牙周袋深度和骨丧失程度增加而增加，总酶量包括酶原状态的胶原酶和已激活的胶原酶。激活的胶原酶活性在病变部位均显著高于健康部位，相反，龈沟液中胶原酶抑制因子则在病变部位显著低于健康部位。

（二）组织蛋白酶样活性和中性蛋白酶

组织蛋白酶（cathepsin）是一组细胞内半胱氨酸蛋白酶，当释放人细胞外间隙能分解包括胶原在内的细胞外间质成分。类似于组织蛋白酶B、D、H和L活性存在于炎症的牙龈组织和病变部位的龈沟液中，游离的和总酶量皆随炎症程度的加剧而增加，龈沟液中组织蛋白酶D水平与牙周袋深度和骨丧失程度显著相关。

类似于弹性蛋白酶（elastase）、胰蛋白酶

(trypsin)、糜蛋白酶(chymtrypsin)和甘氨酰脯氨酰二肽酶(glycylprolyl dipeptidase)的能分解细胞外非胶原间质的中性蛋白酶活性也存在于炎症部位的龈沟液中。虽然龈沟液中组织蛋白酶和中性蛋白酶活性与炎症的严重程度相关，但它们与病变活动性的关系并未得到证实。

(三)碱性磷酸酶

碱性磷酸酶(alkaline phosphatase)活性与骨代谢和嗜中性白细胞脱颗粒密切相关，它与牙周组织破坏的关系得到了广泛研究，Ishikawa 和 Cimasoni 报道，牙周炎部位龈沟液中碱性磷酸酶活性与牙周袋深度和平均牙槽骨丧失显著相关，Binder 等人的研究也发现，碱性磷酸酶水平与病变活性显著相关，活动部位龈沟液中此酶活性较血清高出 20 倍。

(四)β-葡萄糖苷酸酶和芳基硫酸酯酶

在早期的研究中，Bang 和 Oshrain 等证实，局部龈沟液中 β-葡萄糖苷酸酶(β glucuronidase)和芳基硫酸酯酶(aryl sulyatase)活性与炎症程度、牙周袋深度和牙槽骨丧失显著相关。随后，Lamster 等人也对此进行了大量的研究，一般来说，牙周炎部位龈沟液中两酶活性高于健康部位，牙周治疗后，其活性下降，牙周炎患者龈沟液中，两酶活性随牙周袋加深而增加。此外，β-葡萄糖苷酶水平与龈下细菌中螺旋体、中间型普氏菌(prevotella intermedia)、牙龈紫质单胞菌(porphyromonas gingivalis)的量呈正相关，而与球菌存在负相关。

(五)天门冬氨酸氨基转移酶

天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotranferase)是一个胞浆酶，在细胞死亡之后释放出来。既然细胞死亡是牙周组织破坏的基本环节，该酶在龈沟液中的水平可能与牙周病变活动性相关。天门冬氨酸氨基转移酶在血清、脑脊液和关节液中的水平用作组织坏死和细胞死亡的指标已好多年，Chambes 等人首次报道了龈沟液中该酶水平与活动性牙周组织破坏可能相关。在实验性牙龈炎的发展与恢复过程中，龈沟液中该酶活性与牙龈炎症密切相关，更重要的是，相对于非活动部位，龈沟液中该酶活性的升高与病变活动高度相关。

(六)花生四烯酸代谢产物

花生四烯酸存在于细胞膜类脂层，由磷酯酶 A_2 分解下来，花生四烯酸经脂氧化酶代谢产生白三烯(leukotrine)类物质，经环氧化酶代谢产生前列腺素(prostglandins，PG_s)及其相关分子，它们都是炎症过程的重要介导因子，前列腺素，特别是 PGE_2 是牙槽骨吸收的主要介导者，龈沟液中 PGE_2 水平与局部附着丧失存在很强的相关关系。在牙周炎患者，病变活动部位在龈沟，PGE_2 为 305.6μg/ml ± 56.5μg/ml，而对侧非活动部位为 65.7ng/ml ± 6.89ng/ml。在实验性牙龈炎的研究中发现，在牙龈炎症的发展过程中，龈沟液中白三烯 B_4(LTB_4)和 IL-1β 在牙龈炎的早期升高，随着是 PGE_2 和血栓素 B_2(TXB_2)的升高，它们都与出血指数的升高有关。

(七)抗体

在牙周炎患者的血清和龈沟液中存在针对所感染细菌抗原成分的抗体，不少研究者试图发现龈沟液的抗体与牙周病变的相关性，包括测定特异性抗体滴度、抗体类型与亚类分析以及抗体对抗原的亲和性等，然而其结果却相当的纷杂。

龈沟液中的抗体包括来自血清和局部产生的，通过测量龈沟液中白蛋白的含量可以估计龈沟液中多少抗体是来自血清的，然而同一患者不同部位龈沟液中白蛋白的含量差别很大。选择合适的抗原也是非常困难的，至今还没有一种牙周病原菌被弄清楚哪种抗原是重要抗原，另外每个部位都存在众多种类的细菌，且不同部位的细菌组成还不一样。

纵向研究龈下菌丛、病变活动性与龈沟液抗体 26 个月，发现龈沟液中特异性抗体水平在多个部位牙周破坏阶段升高，而在成功治疗后消失。年轻的成年型牙周炎患者和青少年牙周炎患者发现，龈沟液中针对放线共生放线杆菌(A.actinomycetemcomitans)和牙龈卟啉单胞菌(P.gingivalis)的抗体水平升高，然而其滴度在部位间差异很大，也未发现龈沟液抗体滴度与牙周袋深度和附着丧失的相关关系。研究牙周病患者血清与龈沟液中 IgG 的四个亚群，IgG 的四个亚群在病变活动部位显著高于病变稳定部位，特别是 IgG_4 经白蛋白含量转换后，龈沟液与血清中 IgG_4 的比值在牙周病变活动部位、稳定部位和健康部位分别为 24.2、8.9 和 6.6，龈沟液中 IgG_4 的升高可能作为

牙周病变活动性的诊断指标。

（八）结缔组织分解产物

当龈沟液从血管渗出，经过结缔组织时，某些结缔组织的正常成分或病变过程中结缔组织的分解成分会随龈沟液穿过沟内上皮至龈沟。

1. 纤维结合蛋白（fibronectin） 是血清和结缔组织的正常成分，完整的纤维结合蛋白分子和纤维结合蛋白的片段都可以在龈沟液中发现，病变部位龈沟液中纤维结合蛋白片段多于健康部位和经过治疗部位的龈沟液，而完整的纤维结合蛋白分子则在病变部位龈沟液中较低。

2. 骨结合蛋白（osteonectin） 是骨基质的正常成分，也在龈沟中发现，其量随牙周袋加深而增加。

3. 氨基多糖（glycosaminoglycans，GAG） 是结缔组织基质的重要成分，在组织破坏过程中降解释放透明质酸和硫酸软骨素，在未经治疗的牙周炎部位龈沟液中检测到，而在治疗后消失。

4. 胶原 是牙周组织的主要成分，羟脯氨酸是胶原的特征性氨基酸，在实验性龈炎的龈沟液中有含羟脯氨酸的肽段存在，但它与组织破坏的关系尚未建立。

（九）龈沟液中的菌斑成分

1. 内毒素 内毒素革兰阴性菌的胞壁外膜脂多糖成分，对牙龈组织和牙周组织有很强的毒性作用。至今只对龈沟液中内毒素活性与牙龈炎的关系进行了研究，龈沟液中的内毒素浓度与牙龈炎症程度呈正相关已得到证实。龈沟液中内毒素的活性与牙周炎的关系尚需进一步研究。

2. 细菌产生的酶 龈沟液中的细菌能产生多种分解宿主细胞外间质的酶，如蛋白酶、透明质酸酶、糖苷酶、神经胺酸酶等，它们在牙周组织的破坏过程中起着重要作用。但是龈沟液中细菌来源的酶与局部牙周病变的关系，研究仍很少，原因是要区别细菌来源的酶活性与宿主来源的酶活性比较困难，选择适当的底物，抑制因子和pH环境可以对个别酶作出鉴别，今后的研究在于采用特异的免疫化学方法来克服上述困难。

3. 细菌的终末代谢物 龈沟内的细菌分解糖和氨基酸产生多种酸性和碱性的终产物，如氨、胺、多种短链脂肪酸等，虽然其中许多对组织具有一定的毒性作用，但它们在龈沟液中的浓度与局部牙周病变的关系尚有待于进一步的研究。

第二节　龈沟液的生物学作用及临床意义

一、龈沟液的抗菌防御功能

龈沟液可以通过以下几种方式提供抗菌防御功能：①冲洗作用，将细菌及其代谢产物带出龈沟；②通过龈沟液中的白细胞发挥抗菌功能，龈沟中的白细胞极大多数是有活性的，具有吞噬和杀菌能力；③龈沟液中的抗体可以通过调理、趋化吞噬细胞，以及激活补体系统而发挥其抗菌功能；④龈沟液通过其含有的溶菌酶和乳铁蛋白等发挥其抗菌功能。

二、龈沟液在牙周病变活动性判断中的作用

在过去的20年里，国内外学者对龈沟液成分进行了广泛的研究、积累了大量的数据资料，在所研究的40余种成分中，只有碱性磷酸酶，β-葡萄糖苷酸酶、精氨酸氨基转移酶、前列腺素PGE_2、免疫球蛋白IgG_4的含量与局部牙周病变程度相关。取样技术上的差异使得不同研究者的结果难于比较，且在许多情况下取样本身影响了分析结果使得结果难于解释，加上样本处理方式，单个部位样本处理或多个部位样本合在一起处理、分析方法、数据表达等的不一致，致使目前还未能为临床提供一个敏感的、可靠的牙周病变活动性的诊断指标。

（丁　一　黄定明）

第四章　牙菌斑的生物化学

牙菌斑是细菌粘附于牙面形成的以细菌为主体的一个生态环境，细菌在其中生长繁殖和衰亡，并进行着复杂的物质代谢活动。它是导致口腔内发病率最多的两种疾病——龋病和牙周病的直接原因。牙菌斑的致病性与其生物化学特性和物质代谢活动密切相关。

第一节　牙菌斑的化学组成

牙菌斑是由细菌粘附定居于牙面，在其内生长、繁殖、新陈代谢。牙菌斑成分主要由唾液成分，食物，细菌及其利用食物、唾液进行代谢的产物所组成，因此，菌斑的化学组成不是恒定不变的，往往因不同部位、个体而有差异，也容易受到食物成分的影响，不同年龄菌斑的成分也有差异的。

菌斑的化学组成中绝大部分是水，占菌斑重量的70%～80%，菌斑体积的30%～50%，菌斑的有机成分占菌斑重量的20%。菌斑的无基成分随菌斑钙化程度不同而有相当大的变化。

用离心的方法，可将菌斑分成上清液（水相）和沉淀（固相）两部分。水相，即菌斑液（或细胞外液）主要由可溶性有机物和无机离子等胞外成分组成。固相主要由细胞成分和不溶性基质组成。

菌斑与牙面之间的化学反应主要在菌斑液中进行，所以，菌斑液的成分更能代表菌斑的致病性。

菌斑液中，无机离子的含量一般明显高于唾液，主要有Ca、P、Mg、F、Na、K、Cu、Fe等。这说明菌斑能以一定方式浓缩这些无机离子。菌斑液中主要游离氨基酸有谷氨酸、脯氨酸、甘氨酸、天门冬氨酸、丙氨酸、赖氨酸、丝氨酸、亮氨酸、苏氨酸、蛋氨酸、酪氨酸和苯丙氨酸及少量腐氨酸和尸氨酸等。另外，菌斑液中有大量的NH_3和葡萄糖存在。摄取含糖食物后，有大量乳酸出现。

一、蛋白质成分

菌斑固相中的主要成分是蛋白，占菌斑干重的40%～50%，主要来自宿主的唾液和龈沟液，少量来自细菌。来自宿主的蛋白主要有唾液糖蛋白、免疫球蛋白和一些酶。免疫球蛋白主要有SIgA和IgG，也发现了少量的IgM和补体C_3。来自宿主的酶主要有淀粉酶、过氧化物酶和溶菌酶等。来自细菌的蛋白主要是细菌本身和细菌产生的酶，如蔗糖酶、蛋白溶解酶、透明质酸酶、胶原酶、己糖激酶、缩醛酶和糖基转移酶（GTF、FTF）等，这些酶的存在说明菌斑内的代谢活动是很复杂的。

二、碳水化合物

菌斑中含有大量的碳水化合物，占菌斑干重的13%～17%，其量和成分的波动较大，明显受到食物和菌斑细菌组成的影响。如食物中含蔗糖多者，菌斑中葡聚糖就多。

菌斑中的碳水化合物主要以低分子可溶性糖和细菌合成的多糖形式存在。低分子可溶性糖占菌斑干重的5%～6%，主要有葡萄糖，其次是果糖、麦芽糖、半乳糖、鼠李糖、甘露醇和葡糖胺等。细菌合成的多糖以细胞外多糖为主，其含量一般超过菌斑干重的10%，是菌斑基质的主要成分。主要有葡聚糖、果聚糖及少量杂聚糖。根据对水的溶解性，细胞外多糖分水溶性和水不溶性两种。葡聚糖有水不溶性和水溶性两种，前者叫变聚糖（mutan），以α-1，3糖苷键为主，后者叫右旋糖酐（dextrans），以α-1，6糖苷键为主。果聚糖为水溶性，很容易被细菌酶降解，所以一般在菌斑中测得的果聚糖的量较少。除了细胞外多糖外，细菌还可在细胞内合成细胞内多糖，作为一胞内贮能形式。主要细胞内多糖是糖原，由α-1，4糖苷键将葡萄糖连接而成。

三、脂 类 物 质

菌斑中含有少量脂质，占菌斑干重的10%～

14%，大部分存在于菌斑基质中，主要是糖脂、磷脂和中性脂。糖脂主要由中性及硫化糖基甘油酯组成；磷脂系一种混合物，包括磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰甘油酯及鞘磷脂等；中性脂包括游离脂肪酸、甘油三酯、胆固醇和胆固醇酯等。与唾液脂质相比，菌斑脂质含有较多的磷脂和糖脂，中性脂含量较少。

在菌斑成熟过程中，伴有脂质的动力学变化。随菌斑的成熟中性脂和磷脂增加，糖脂减少，总脂质量减少。龋易感者与抗龋者菌斑中脂质的含量和组成有一定程度的差异。菌斑内的脂类物质对菌斑的矿化和细菌对牙面的粘附有一定作用。

四、无机成分

与碳水化合物一样，菌斑中的无机成分的量变动也很大，它受到菌斑部位、年龄、宿主食物、饮水等因素的影响。

无机成分占菌斑干重的5%～10%，其中一半在细胞外。它主要来自唾液、食物及牙面。主要有钙、磷、钾、钠及少量的氟、镁、铜、铁、铅、锂及锶等。这些无机成分中，钙、磷、氟与牙釉质的溶解性和再矿化密切相关。

菌斑中的钙、磷、氟等的浓度明显高于唾液，如氟，唾液中仅为0.1～0.2ppm，而菌斑中可高达6～180ppm。因菌斑具有集中钙、磷、氟等的能力，不仅菌斑基质中的蛋白可与钙、磷、氟结合，同时菌斑中的细菌也具有结合它们的能力。

菌斑中的钙、磷、氟多以非离子形式存在，如羟磷灰石（$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$），氟磷灰石（$Ca_{10}(PO_4)_5F_2$）、氟化钙（CaF_2）等，或与基质中的蛋白、菌斑中的细菌结合。在pH降低时，非离子形式的钙、磷、氟可离解成离子形式：Ca^{2+}、F^-、HPO_4^{2-}、$H_2PO_4^-$、PO_4^{3-}。一般情况下，离子状态的氟仅占菌斑氟的5%，或更少。

在菌斑的发育过程中，无机盐的含量会发生改变。在菌斑发育开始一、二天，菌斑内的钙和磷含量很少，到第四天则明显增加。不同部位的菌斑，其钙、磷含量也不同，一般下前牙菌斑的钙、磷含量较上前牙高。

第二节 牙菌斑的生物化学代谢

牙菌斑内的物质代谢活动是很复杂的，其中有很多过程尚不清楚。总的来说，包括两个方面，即菌斑内微生物的物质代谢活动和菌斑内的矿物质转换。

不同部位的牙菌斑，其细菌组成，可获得的营养、氧含量、pH、离子强度及毒素成分是不同的。因而，不同部位的牙菌斑的代谢不尽相同。

牙菌斑内的物质代谢活动主要是由细菌完成，牙菌斑内的细菌不断地进行着新陈代谢，新陈代谢是由无数复杂的生化反应组成的，而这些生化反应全是在酶的催化下进行的，新陈代谢包括物质的分解代谢和合成代谢两个方面。分解代谢为细菌提供生命活动所需的能量和生命合成所需的前体，合成代谢是分解代谢的基础，这些代谢活动的进行必须有可被细菌利用的物质，即代谢底物的存在，菌斑内的优势微生物与代谢底物有关，代谢底物来源于食物、涎液和龈沟液，主要成分有碳水化合物、蛋白质、氨基酸、肽类、脂肪、尿素、糖蛋白和细胞外多糖等。

从代谢角度而言，菌斑细菌可分成两组，即利用含氮物质产生碱性物质使pH升高的细菌和转换碳水化合物产酸降低pH的细菌，虽然一些细菌的代谢以一种代谢活动为主，而许多细菌的代谢活动包括以上两种类型。

一、糖代谢

糖是细菌生长所需的重要碳源和能源，菌斑内糖代谢的产物与龋病的发生密切相关。

（一）菌斑微生物对糖的利用能力

微生物对糖的利用能力与其酶系统有关，微生物所具有的酶是由遗传所决定的。不同细菌所合成的酶有相同的，也有不同的。因此，各种细菌酶系统的组成、代谢过程和代谢产物也不完全一样。

口腔中的微生物多数都具有利用葡萄糖的酶，此酶是细菌固有的，叫固有酶（结构酶，constitutive enzeme），它是细菌固定产生的，不论环境中有无葡萄糖，并不影响该酶的产生。另外，细菌还有利用其他糖或糖醇的酶，这些酶的产生与环境中有无该酶的底物有关。该酶的底物存在时，诱导此酶迅速产生，这种酶叫诱导酶（inducible engyme），又叫适应酶。食物中的糖如蔗糖、麦芽糖、果糖、乳糖、山梨醇和甘露醇等可经口腔中多

数细菌的诱导酶作用而被利用。

细菌利用糖至少需要两种特殊的酶，一种是将糖转送到细胞内，另一种是将糖转变为可由细菌的糖分解途径所降解的形式。

（二）细菌的糖转运系统

糖必须通过细胞膜进入细胞内才能被代谢。糖进入细胞内主要是消耗能量的主动运输过程。其运输机制尚不清楚，细菌中糖的转运可能通过以下方式：

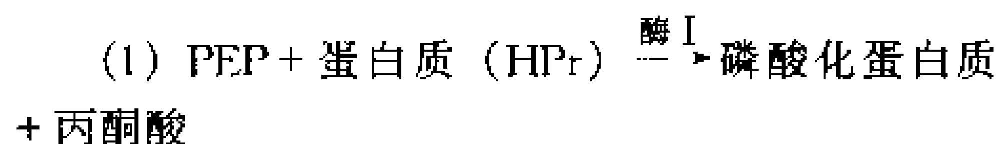
1. 透性酶转运系统（permease system） 糖从外环境通过细胞膜上的特殊蛋白，即载体（carrier）转运到胞浆内。由于这些蛋白对所输送的分子具有一种类似酶的亲和力，故称这些蛋白为透性酶（permease），透性酶对糖的转运具有专一性。透性酶的合成是由底物所诱导和控制的。

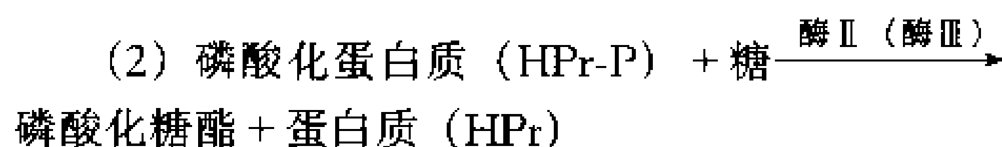
透性酶转运系统在转运过程中要消耗大量能量，其能量来源视不同细菌而不同。一般需氧菌和兼性厌氧菌主要来自呼吸能。厌氧菌主要利用ATP水解释放出的能量。能量一方面用来建立膜内、外质子浓度差，即电势能，同时使透性酶活化，有利于物质的运输。这些能量如何耦联到膜的运动系统尚有争论，有待进一步研究。

2. 磷酸转移酶系统（phosphotransferase system） 一些糖必须在细胞膜上磷酸化，形成磷酸化衍生物才能进入细胞内。磷酸来自细胞内的磷酸烯醇式丙酮酸（PEP）。细菌的这种依赖于PEP的糖转运系统称为PEP-己糖磷酸转移酶系统，简称磷酸转移酶系统（PTS）。

PTS由4种不同的蛋白质组成，每种成分在糖运输过程中起着特定的作用。这4种成分是酶Ⅰ、酶Ⅱ、酶Ⅲ（又称因子Ⅲ）和一种含组氨酸的低分子、可溶性、热稳定性蛋白质，即组蛋白（HPr）。在这四种成分中，酶Ⅰ和HPr是两种非专一性成分，它们在所有以基团转移方式吸收糖的系统中所起的作用都是通过本身的磷酸化和去磷酸化两个过程，将PEP上的磷酸转移到糖上。酶Ⅱ和酶Ⅲ是两种专一性成分，对糖有特异的膜结合成分，每种糖都有特异的酶Ⅰ、酶Ⅱ。目前仅在少数细菌中发现酶Ⅲ。在PTS中，除酶Ⅱ位于细胞膜上以外，其余三种成分都存在于细胞质中。

PTS转运过程与PEP水解反应直接进行化学耦联，转运过程尚不很清楚，可能步骤如下：


（1）PEP＋蛋白质（HPr）$\xrightarrow{\text{酶Ⅰ}}$磷酸化蛋白质＋丙酮酸


（2）磷酸化蛋白质（HPr-P）＋糖$\xrightarrow{\text{酶Ⅱ（酶Ⅲ）}}$磷酸化糖酯＋蛋白质（HPr）

在第一步反应中，酶Ⅰ催化磷酸基从PEP转移到HPr的组氨酸上，磷酸的高能共价键与HPr相连接，使蛋白质磷酸化；在第二步反应中，酶Ⅱ、酶Ⅲ催化磷酸蛋白的磷酸基转给相应的糖。整个过程中，高能PEP水解提供了反应所需的能量，蛋白质是磷酸的载体。

磷酸转移酶系统主要存在于兼性厌氧菌，不仅存在于革兰阳性菌，也存在于革兰阴性菌中，两类细菌的不同点是后者不具有酶Ⅲ。此转运系统使兼性菌在厌氧条件下能更快地转运葡萄糖，而此转运系统在需氧菌的糖转运中起的作用不大。

变链球菌（S.mutans）有两个葡萄糖转运系统，即透性酶系统和磷酸转移酶系统。前者对葡萄糖亲和力低，在细胞外葡萄糖浓度高时（100～200μmol）起作用，此系统的最适pH是5.5，在胞外pH低于胞内pH时，此系统利于细菌的代谢，使细菌在酸性环境下能继续转运葡萄糖，在酸性环境下利用糖的适应能力使S.mutans成为致龋菌斑中的主要致病菌。磷酸转移酶系统对葡萄糖有较高的亲和力，当葡萄糖浓度低时（＜10μmol），此系统发挥较大活性，在高浓度葡萄糖和低pH时，其活性受到抑制。由于S.matans具有特殊的磷酸转移酶系统，使该细菌在低浓度糖的环境中仍能生存。

S.mutans对蔗糖也有以上两种转运系统，当由磷酸转移酶系统转运时，葡萄糖分子在6-位点磷酸化，蔗糖降解为果糖和6-磷酸葡萄糖，此转运系统被高浓度的蔗糖和葡萄糖所抑制，在高浓度蔗糖和低pH时，透性酶转运系统工作。

S.mutans对乳糖的转运也靠磷酸转移酶系统，可能也有透性酶系统参与。转运系统的调节与葡萄糖和蔗糖相似。

对山梨醇、甘露醇的转运。S.mutans主要靠磷酸转移酶系统。

（三）糖的分解代谢及代谢产物

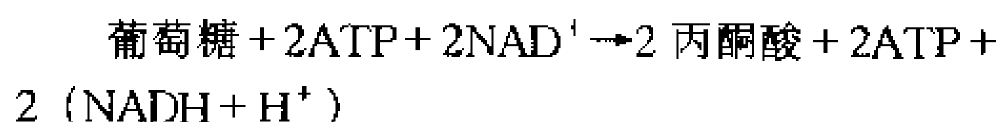
进入牙菌斑的糖经细菌的转运系统转运到细胞内，在菌细胞内进行着复杂的代谢，变成能被细菌

固有的糖分解途径降解的形式。

细菌的糖代谢中，丙酮酸是一关键性的中间产物，几乎所有的六碳、五碳和四碳糖都是先转变为丙酮酸，然后由丙酮酸进一步降解或合成其他物质。

葡萄糖是作为细菌碳源的主要碳水化合物，它可以四种不同的途径转变为丙酮酸，这些途径是以发现和确定该途径学者的名字或按该途径的主要成分来命名的，它们是：①EMP 途径；②HMP 途径；③ED 途径；④磷酸乙酮醇酶途径。

1. Embden-Meyerhof-Paras（EMP）途径　此途径又叫己糖二磷酸途径，即经 1，6-二磷酸果糖的降解途径。它是细菌中广泛存在的一种代谢途径。此途径的主要特点是：①葡萄糖进入细胞后，被磷酸化作用激活，生成 6-磷酸葡萄糖，如葡萄糖是通过 PTS 方式进入细胞，则葡萄糖从胞外进入胞内时就生成了 6-磷酸葡萄糖，此时磷酸直接来自 PEP。②催化 6-磷酸果糖生成 1，6-二磷酸果糖的磷酸果糖激酶是兼性厌氧菌 EMP 途径中唯一不涉及到其他碳水化合物降解的一个酶，因此，这个酶在葡萄糖的利用方面起着重要作用。同时，它可能是 EMP 途径的速度限制因子。③1，6-二磷酸果糖醛缩酶是 EMP 途径的第二个关键酶，它催化 1，6-二磷酸果糖裂解成两个可以互变的磷酸丙糖，即 3-磷酸甘油醛和磷酸二羟丙酮。只要 EMP 途径运行，反应就朝着 3-磷酸甘油醛方面进行。④PEP 是关键的中间产物之一。⑤1 分子的葡萄糖经 EMP 途径可净生成 2 分子 ATP 和 2 分子的 NADH + H^+（还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸），它们可在丙酮酸进一步降解时分别用于生物合成和作氢供体。总反应式如下：



葡萄糖 + 2ATP + 2NAD^+ → 2 丙酮酸 + 2ATP + 2（NADH + H^+）

2. Hexose-Monophosphate（HMP）或 Warburg-Dickens 途径　此己糖单磷酸途径又叫己糖磷酸旁路或磷酸戊糖途径。此途径的基本过程是，葡萄糖经磷酸化生成 6-磷酸葡萄糖后，在 6-磷酸葡萄糖脱氢酶的催化下，脱氢、水解生成 6-磷酸葡萄糖酸。然后在 6-磷酸葡萄糖酸脱氢酶作用下，脱氢、脱羟生成 5-磷酸核酮糖。5-磷酸核酮糖受两种异构酶作用。生成 5-磷酸木酮糖和 5-磷酸核糖。5-磷酸核糖是生物合成嘌呤、嘧啶和芳香族氨基酸的前体。5-磷酸木酮糖和 5-磷酸核糖在转酮醇酶作用下，裂解成 3-磷酸甘油醛和 7-磷酸景天庚酮糖。此两个中间产物在转醛醇酶作用下，裂解成 6-磷酸果糖和 4-磷酸赤藓糖。4-磷酸赤藓糖与 5-磷酸甘油醛在转酮醇酶作用下裂解成 3-磷酸甘油醛和 6-磷酸果糖。

由转酮醇酶和转醛醇酶催化的裂解反应结果生成了 3-磷酸甘油醛和 6-磷酸果糖，故 HMP 途径与 EMP 途径就能连接起来了。

3. Entner-Doudoroff（ED）途径　此途径与上面两条途径的区别是，6-磷酸葡萄糖酸在磷酸葡萄糖酸水解酶作用下脱水，生成 2-酮-3-脱氧-6-磷酸葡萄糖，然后在 2-酮-3-脱氧-6-磷酸葡萄糖酸醛缩酶作用下，裂解成丙酮酸和 3-磷酸甘油醛，3-磷酸甘油醛可参与 EMP 途径形成丙酮酸，同时可利用 HMP 途径中相同的酶，反方向运转，形成嘌呤、嘧啶和芳香族氨基酸生物合成所需要的前体。

4. 磷酸乙酮醇酶途径（phosphodetolase，简称 PK）　除了上面所提到的三种主要途径外，少数细菌，如双歧杆菌不存在或仅有微量的 1，6-二磷酸果糖醛缩酶和 6-磷酸葡萄糖脱氢酶，异型发酵乳杆菌缺乏 1，6-二磷酸果糖醛缩酶和转酮醇酶，它们基本上不存在 EMP、HMP 和 ED 途径。它们主要通过 PK 途径利用葡萄糖，分解葡萄糖，产生 CO_2、乳酸、乙醇或乙酸。

葡萄糖代谢的四种途径中，有许多酶和中间产物是共同的。然而，有些酶是个别途径所特有的，因它只存在于那个特定的途径中，这些酶称为关键酶。例如，磷酸果糖激酶（EMP）、6-磷酸葡萄糖酸脱氢酶（HMP）、2-酮-3-脱氧-6-磷酸葡萄糖酸醛缩酶（ED）、磷酸酮醇酶（PK）。这些酶在区分各种代谢途径中起着重要作用。

四条不同的代谢途径中，每一条途径都能在代谢活动中的某些方面起作用。EMP 可供给更多的 ATP，但是它不能提供生物合成嘌呤、嘧啶等所需的重要前体 5-磷酸核糖和 4-磷酸赤藓糖。相反，HMP 途径能产生生物合成嘌呤、嘧啶所必需的前体，但它产生的 ATP 只有 EMP 途径的一半。此途径不直接产生丙酮酸，需要 EMP 途径的酶才能由 3-磷酸甘油醛和 6-磷酸果糖形成丙酮酸。ED 途径可能存在逆向的 HMP 途径，但可直接形成丙酮酸，使它可能独立于其他两个途径。

这四条代谢途径对某种细菌来说，往往以一条

途径为主，而辅以另一途径，也有部分细菌只有一条途径。除PK途径目前只发现存在于少数细菌外，其余三条途径广泛存在于菌斑细菌中。

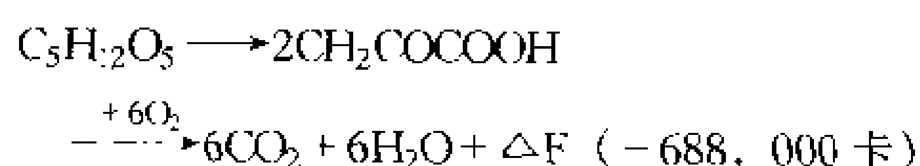
一般来说，兼性厌氧菌，如链球菌以EMP为主，辅以HMP途径。同型发酵乳杆菌，如嗜酸乳杆菌，唾液乳杆菌以EMP为主；异型发酵乳杆菌，如发酵乳杆菌以PK途径为主；兼性异型发酵乳杆菌，如干酪乳杆菌、胚芽乳杆菌兼有EMP和PK途径。双歧杆菌没有完全的EMP途径，主要靠PK途径。少数革兰阴性菌只通过ED途径降解葡萄糖。

其他糖，如果糖、乳糖、半乳糖作为能源时，必须通过诱导酶的作用，转变成固有糖分解途径中的中间产物才能被利用。而糖醇，如山梨醇、甘露醇在进入糖分解途径前必须经脱氢酶脱氢。如果糖，通过PEP——果糖磷酸转移酶系统磷酸化后进入细胞，再经磷酸果糖激酶催化生成1，2-二磷酸果糖方进入EMP途径。转移酶系统和磷酸果糖激酶均为诱导酶。

乳糖由透性酶系统转运入细胞内，一进入细胞内即β-半乳糖苷酶水解为葡萄糖和半乳糖，而透性酶和半乳糖苷水解酶是乳糖诱导下产生的诱导酶，半乳糖能诱导细菌合成半乳糖激酶或半乳糖脱氢酶等，在这些诱导酶作用下，半乳糖变成1-磷酸半乳糖或半乳糖酸，分别进入EMP和ED途径。甘露醇、山梨醇经PTS转运系统磷酸化，分别转变成1-磷酸甘露醇和6-磷酸山梨醇后进入细胞内，再分别经1-磷酸甘露醇脱氢酶和6-磷酸山梨醇脱氢酶的作用脱氢，转变为EMP途径中的中间产物——6-磷酸果糖。

糖经以上四种不同的代谢途径最终都转变成丙酮酸，丙酮酸以后的代谢在不同的细菌中是不完全相同的，同时环境的氧、二氧化碳含量，糖的种类和量对其代谢也有影响，丙酮酸经不同的代谢途径可产生不同的产物。

在菌斑表层，有氧存在，主要为有氧分解代谢，通过需氧菌的作用，丙酮酸进入三羧酸循环，经氧化脱羧作用彻底氧化生成二氧化碳和水，并产生大量能量。



$$C_5H_{12}O_5 \longrightarrow 2CH_2COCOOH$$

$$\xrightarrow{+6O_2} 6CO_2 + 6H_2O + \triangle F\ (-688,000\ 卡)$$

在菌斑深层，由于氧不易进入，同时菌斑外层的需氧菌将氧耗尽，使菌斑深层呈缺氧状态，所以菌斑深层主要是无氧发酵。

发酵是微生物细胞内发生的一种氧化还原反应，在反应过程中，有机物氧化放出的电子直接交给基质本身未完全氧化的某些中间产物，同时放出能量和产生各种不同的代谢产物。显然，发酵是一种厌氧条件下发生的，不具有以氧或无机物作为电子受体的电子传递链的整个生物学过程。从电子供体、受体系统来看，凡是以有机物作为最终电子受体的过程都称为发酵。

发酵类型随微生物的种类而异，它主要取决于细胞的酶系统和环境条件。丙酮酸的主要发酵类型及其终末产物主要为有机酸，如乳酸、甲酸、乙酸、丙酸、丁酸及乙醇等。有机酸以质子形式移到细胞外，集聚在胞外基质中，当外源性糖易于获取时，胞外高浓度的有机酸（主要是乳酸）可抑制产酸，以至最后中止代谢。

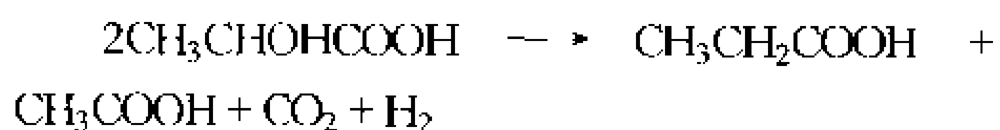
细菌种类不同，发酵的终末产物也不同，在链球菌、乳杆菌和双歧杆菌，丙酮酸可降解成乳酸、乙酸、乙醇和甲酸。放线菌可将丙酮酸降解为琥珀酸、乳酸、甲酸、乙酸、乙醇和二氧化碳。韦荣菌可使丙酮酸形成琥珀酸、乙酸、丙酸。梭杆菌、梭状芽孢杆菌和优杆菌可产生丁酸。

即使同一种细菌，在不同的环境条件下，代谢产物也不同。如链球菌，在外源性糖丰富时，可经乳酸脱氢酶作用生成大量乳酸。乳酸脱氢酶是一固有酶，以高浓度存在于细菌内，它的活性取决于1，6-二磷酸果糖的存在。有丰富外源糖供给时，1，6-二磷酸果糖增加，使乳酸脱氢酶活化。在外源性糖供应不足时，通过丙酮酸甲酸裂解酶（pyruvate formate-lyase，缩写为PFL）作用形成乙醇、甲酸和乙酸。丙酮酸甲酸裂解酶的合成受到糖分解中间产物3-磷酸甘油醛和磷酸二羟丙酮的调节，它们是丙酮酸甲酸裂解酶的抑制因子，在外源性糖供应不足时，这两种中间产物缺乏，可诱导丙酮酸甲酸裂解酶产生。所以在外源性糖不足时，细菌可通过丙酮酸甲酸裂解酶通路获取能量。此酶对氧极其敏感，所以必须在厌氧条件下才可利用此通路。

在放线菌，当CO_2缺乏时，可形成乳酸，但在有CO_2时，可形成琥珀酸、甲酸、乙酸，因在

烯醇式丙酮酸经烯醇式丙酮酸羧化激酶作用生成草酰乙酸的反应中 CO_2 是必需的，在有氧时，放线菌主要形成乙酸和 CO_2。

代谢的终末产物可被一些细菌进一步降解，使环境的酸度发生改变。例如，韦荣菌能利用乳酸生成乙酸和丙酸。丙酸和乙酸的 PK_a 值较乳酸高，可作为缓冲剂，升高基质 pH。乳酸也可被丙酸杆菌、梭状芽孢杆菌和优杆菌利用。



$$2CH_3CHOHCOOH \rightarrow CH_3CH_2COOH + CH_3COOH + CO_2 + H_2$$

乳酸 $PK_a = 3.08$　丙酸 $PK_a = 4.87$　乙酸 $PK_a = 4.75$

一些弯曲菌和类杆菌可利用甲酸作为能源，在与硝酸盐，延胡索酸盐反应中，甲酸作为电子供体，使硝酸盐，延胡索酸盐分别还原成亚硝酸盐和琥珀酸盐。

梭状芽孢杆菌、优杆菌能利用乙酸生成丁酸、己酸，而丁酸、己酸使环境酸度增加的能力小于乙酸，从而使环境的酸度降低。

菌斑内的酸产物来自各菌斑细菌分解糖的代谢产物，而不等于任何一种细菌的代谢产物。饥饿菌斑的有机酸分析表明，主要的酸是丙酸、丁酸、甲酸，pH 为中性，或略偏碱性。一旦菌斑与糖接触后总酸量立即增加，其中乳酸的量明显增加。1940 年，Stephan 用微型 pH 电极测量用糖溶液漱口后菌斑 pH 的变化，建立了摄取糖后菌斑 pH 变化的动态曲线，即 Stephan 曲线。摄取糖后，在几分钟内菌斑 pH 迅速降到 5.5，或更低，乳酸大量增加，四十多分钟后 pH 回复到休息状态的 pH，乳酸也缓慢地由其他有机酸取代。

从摄取后菌斑 pH 的变化提示：吃糖后菌斑的酸有迅速产生、堆积和缓慢清除的过程。在菌斑深处，缺乏氧气，细菌酵解糖，在短时间内产生大量有机酸。这些有机酸通过菌斑基质的扩散相当缓慢，经相当长时间才扩散到外环境中，由于酸形成的速度快于向外扩散的速度，酸堆积于菌斑中使菌斑 pH 下降。当代谢底物耗尽，酸清除速度大于酸形成速度时菌斑 pH 回升。

进食糖后菌斑 pH 变化取决于菌斑的厚度和有无唾液进入，厚的、唾液不易冲刷到的隐蔽部位菌斑的 pH 降低明显些，pH 的回升也慢，如邻面菌斑 pH 较频而降低明显，且菌斑内酸的清除也慢。菌斑内酸的清除可通过以下途径：①由菌斑内扩散到唾液中；②菌斑中形成的碱性产物和唾液、菌斑中的缓冲系统；③强酸转化为弱酸，如韦永菌将强的乳酸转变成弱的丙酸和乙酸。

（四）糖的合成代谢

菌斑内糖的合成代谢主要有两个途径，即细胞内和细胞外途径。

1. 细胞内途径　此途径在细胞内进行，在外源性糖丰富时，将环境中的糖转化为胞内多糖（主要是糖源）贮存在于细胞内。胞内多糖（intracellular polysaccharide，缩写 ICP）可从任何可转变成1-磷酸葡萄糖的糖合成，在外源性糖丰富和一些营养成分限制了细菌生长时，胞内 1，6-二磷酸果糖和其他糖分解中间产物增加，ADP-葡萄糖磷酸化酶（ADP-glucose phosphorglase）活化。

胞内多糖在外源性糖缺乏时，可作为能源，且使细菌继续产酸，胞内多糖受外源性糖的调节，当外源性糖有限时，胞内磷酸烯醇式丙酮酸水平增加，糖原磷酸化酶（glucogen-phos-phorylase）活化，促进了糖原的分解。

外源性糖缺乏时，在严格的厌氧条件下，变形链球菌细胞内多糖可通过丙酮酸甲酸裂解酶作用产生大量的甲酸、乙酸和乙醇，而在有氧条件下，细胞内多糖主要形成乳酸和丙酮酸，因丙酮酸甲酸裂解酶对氧极其敏感，有氧时即失去活性。厌氧条件下产酸的总量较有氧时多，由此看出，在变形链球菌的细胞内多糖的代谢中，丙酮酸甲酸裂解酶的作用较乳酸脱氢酶重要。

在外源性糖丰富时，除了细胞内多糖的形式作为贮能形式外，一些细菌还以多聚 β-羟丁酸或多聚磷酸盐形式贮能。

在外源性碳源化合物缺乏时，多聚 β-羟丁酸可被分解，生成乙酰 CoA，乙酰 CoA 进一步分解，放出能量和产生生长所需的前体物质。

2. 细胞外途径　在细胞外，通过糖基转移酶（即胞外多糖合成酶）的作用把一个糖分子从糖苷转移到另一个糖苷上，合成细胞外多聚糖（extracellular polysaccharides，即 ECP）。菌斑中的一些细菌能产生糖基转移酶，如葡糖基转移酶（GTF）和果糖基转移酶（FTF），它们能以蔗糖为底物，将蔗糖裂解后产生的葡萄糖、果糖分别合成葡聚糖（glucan）和果聚糖（fructan）。所形成的多聚糖可

作为引物，使糖基转移酶将糖基加入到正在生长的多糖链上。

有的细菌可合成杂聚糖（heteropolysaccharides）。

GTF和FTF是固有酶，存在于菌细胞外。它们在菌斑的复杂环境中能保持活性，这与其以下特性有关：①对蔗糖有高度特异性，即只能利用蔗糖作为底物，合成细胞外多糖，而不能利用其他糖，这是因为蔗糖的两个组成部分，葡萄糖和果糖是由还原官能团——甙键连接起来的，此键容易破裂，变成稳定的葡萄糖和果糖。此键裂解时能释放出大量自由能（6600卡/克分子），此自由能被GTF或FTF利用，分别将葡萄糖、果糖合成葡聚糖和果聚糖，自由能的释放使蔗糖合成多糖的酶促反应一直向右进行，即只要有蔗糖存在，就能自发地合成多糖；②有广泛的pH适应度（pH5.2～7.0），此pH的适应范围与菌斑pH相符，GTF的最适pH是5.5，当pH降低到4.5以下则失去活性；③酶是细菌自发合成的，系固有酶，它的合成不需诱导，虽然它的量与培养基有关，在含蔗糖的培养基中，酶的产量较含葡萄糖的高。

根据其水溶性，细胞外多糖分为水溶性和水不溶性两种。葡聚糖有水溶性和水不溶性两种，其水溶性与分子结构有关，水溶性葡聚糖又称右旋糖酐（dextran），以α-1，6糖苷键为主，占分子中总糖苷键的65%～98%，分子的分支程度低，呈线形分子结构，而水不溶性葡聚糖又称变聚糖（mutan），α-1，3糖苷键相对多些，可达35%～75%，分支程度高，呈高度绞链结构。果聚糖又称左旋糖酐（Levan），是D-呋喃果糖通过大量的β-2，6糖苷键构成主链及少量β-2，1糖苷键构成侧链聚合而成，分子的分支少，为水溶性。

细胞外多糖作为菌斑细菌的一种胞外贮能形式，当外源性糖缺乏时，水解酶使细胞外多糖主要是水溶性葡聚糖和果聚糖降解成单糖，参与菌斑内的产酸活动，如葡聚糖酶能使水溶性葡聚糖降解为葡萄糖，尔后被细菌所利用。

菌斑内细菌合成多糖的能力不一样，这与细菌的酶系统有关。一些细菌，如链球菌、粘性放线菌和奈瑟菌等能合成细胞外多糖。菌斑内一些细菌也能合成细胞内多糖（表9-4-1）。细菌合成细胞内、细胞外多糖的能力与其致龋性密切相关。

表9-4-1 菌斑细菌合成细菌内、外多糖的能力

细菌	细胞外多糖			细胞内多糖
	葡聚糖	果聚糖	杂聚糖	
变链菌族	+	+		+*
血链球菌	+			+
涎链球菌	±	+	+	
轻链球菌	±			+
粘性放线菌		+	+	+
内氏放线菌		+		+
衣氏放线菌				+
干酪乳杆菌	+		+	+
奈瑟菌	±			+

* 变链菌族中的远缘链球菌不合成胞内多糖

细胞内、外多糖在龋病发生中的作用主要有以下几方面：

（1）细胞外多糖，主要是水不溶性多糖参与菌斑基质的组成，促进细菌的粘附，集聚，加速菌斑的形成；

（2）生物屏障作用，使菌斑内、外各种物质的出入受到限制。一些大分子物质或带电荷的物质被阻止在菌斑外，而一些低分子糖类或不带电荷的简单分子容易渗入。同时，菌斑内的细菌代谢产物，如有机酸不容易扩散出去。

（3）作为贮能形式，在外源性糖原缺乏时，可降解成单糖，放能、产酸。

（五）致龋菌斑糖代谢的特点

致龋菌斑细菌组成的比例与非致龋菌斑存在着区别，而不同种类细菌的产酸能力、合成细胞内、外多糖的能力不一样，所以，与非致龋菌斑比较起来，致龋菌斑的糖代谢有以下特点：

1. 消耗蔗糖的速度较快，15分钟左右有20%以上的蔗糖被利用。

2. 形成乳酸的速度快，且量多。

3. 合成细胞内多糖的量多。

4. 从蔗糖形成的细胞外多糖的量多，且水不溶性多糖占的比例较大。

（六）糖代谢的调节

菌斑内的糖代谢活动比较复杂，它包括一系列复杂的酶反应，同时，糖代谢活动受到外源性糖浓度的明显影响。通过自我调节，细菌能在一定条件范围内，随环境条件变化相应地改变机体内的代谢过程，使各代谢反应始终处于动态平衡状态，维持内外环境统一，使机体在不同环境条件下得以生存。

对菌斑内的细菌来说，一系列复杂的代谢活动都是在单个细胞内完成的，所以，细菌的代谢调节实际上是细胞内的自我调节。细菌通过以下环节来实现自我调节。

1. 糖转运系统的调节　糖进入细胞是细菌糖代谢的第一步，通过糖转运系统的调节可控制糖的摄入。如前所述，糖的转运主要通过细胞膜上的特殊蛋白，载体或（和）依赖于 PEP 的 PTS。糖运输的调节涉及到载体物质的合成与载体物质的生理活性。

目前关于运输系统合成调节的了解和研究很少，仅对操纵子对糖运输系统合成调节作用有初步了解。研究结果提示，操纵子的调节是转录水平的调节。调节基因编码的蛋白质与操纵子基因高度结合，以抑制或促进结构基因被 RNA 多聚酶转录，抑制转录叫负调控，促进转录叫正调控，而 PTS，则可通过酶Ⅰ、酶Ⅱ及 HPr 合成的调节来控制糖的摄入。

糖运输系统中载体物质生理活性调节的研究表明，主要调节方式有：

（1）膜电势调节：在微生物中，一些与糖运输有关的酶只有在膜电势存在情况下才具有最大的活性，膜电势可通过基质氧化的方式产生，也可通过加入氧化剂的方式产生。膜电势的增加可使 PTS 中的还原型酶Ⅱ转变成氧化型酶Ⅱ，还原型酶Ⅱ对运输基质的亲和力高，而氧化型酶Ⅱ对运输基质的亲和力低。这两种不同状态下，亲和力可相差 100 倍以上，糖的结合能促进酶Ⅱ还原，酶Ⅱ的磷酸化作用可提高酶Ⅱ的氧化程度。

（2）胞内磷酸糖的调节：PTS 的运转依赖于胞内 PEP 水解，提供能量和磷酸。胞内必须有丰富的 PEP 时，PTS 才能运转，而 PEP 的量是受丙酮酸激酶活性调节的。在外源性糖供应不充足时，胞内 6-磷酸葡萄糖、1，6-二磷酸果糖的量减少，丙酮酸激酶活性被抑制，使胞内维持高水平的 PEP，从而使 PTS 得以运转。在外源性糖充足时，胞内 6-磷酸葡萄糖，1，6-二磷酸果糖水平高，激活丙酮酸激酶，使 PEP 的量减少，PTS 不能运转。此时，糖的运输主要通过透性酶系统。

许多资料还表明，细胞内一些不能被利用的磷酸糖能抑制细菌对多元醇和己糖的吸收。

（3）cAMP 环化酶与透性酶的共同调节：一些糖，如乳糖的吸收是由 cAMP（环化腺苷酸）与透性酶共同调节的，而 cAMP 的浓度受 cAMP 环化酶活性的调节，所以，实际上乳糖的吸收是由 cAMP 环化酶与透性酶共同调节的。

胞内有一种调节蛋白（RPR）能通过磷酸化和去磷酸化方式来调节 cAMP 环化酶与透性酶的活性，调节蛋白磷酸化后能与环化酶结合，使环化酶获得活性，去磷酸化后的调节蛋白可与有活性的透性酶结合，使透性酶失去活性。调节蛋白磷酸化所需的磷酸可来自 PEP 的水解。调节蛋白磷酸化后，与环化酶结合，环化酶被活化。cAMP 浓度增加，此时，调节蛋白的浓度降低，原来与透性酶结合的调节蛋白释放出来，透性酶获得活性。由于 cAMP 浓度增加，透性酶被活化，乳糖的吸收速度明显加快。此时，如果加入葡萄糖，磷酸将从调节蛋白 HPr、酶Ⅲ或Ⅱ传递到葡萄糖，导致胞内非磷酸化的调节蛋白浓度增加。一部分调蛋白与透性酶结合，透性酶失去活性，而且与环化酶结合的磷酸化调节蛋白也释放下来，使环化酶失去活性。此时，乳糖不再被吸收。

2. 微生物对糖的优先选择　口腔微生物在含有多种糖的培养基中生长时，借助于一些方式来调节对糖的利用，以充分利用底物。

假如细菌在一含两种糖的培养基中培养，一种糖的分解靠细菌的固有酶，而另一种糖需诱导酶，那么，细菌则优先利用固有酶催化的糖，待这种糖消耗完后，才利用诱导酶催化的糖，这种现象叫分解阻遏（catabolite repression），即当细胞具有一优先利用的底物时，很多其他分解反应途径受到阻遏，这种方式调控的典型例子是葡萄糖效应。细菌在含有葡萄糖和乳糖或其他糖的培养基中，开始只消耗葡萄糖，只有在葡萄糖消耗完了，才利用其他糖。这种阻遏机制在细菌对底物的利用中是很有利的。如果有一容易同化的底物存在，就不必耗费能量去合成效率较低途径的酶系。

调节细菌对糖优先选择的主要物质是胞内的 cAMP，即阻遏蛋白，它对细菌分解代谢中诱导酶的合成具有普遍的促进作用。在有葡萄糖时，cAMP 水平低，当葡萄糖用完后，cAMP 水平增高，cAMP 是附着到胞浆中的 C 反应蛋白（CRP）上的，CRP 系调节蛋白，在转录水平调节。CRP 是 cAMP 的受体蛋白，其结合部位在（或靠近）

启动子部位。启动子部位也是RNA聚合酶（RPE）起动转录的专门部位。单独的CRP不能与启动基因结合，它只有与cAMP结合，引起本身构型发生改变后才能结合到启动基因上，促进启动子对RNA聚合酶的亲和力，使RNA聚合酶结合到启动基因的另一位点上，从而促进诱导酶结构基因的有效转录。所以，在有葡萄糖和其他糖时，低水平的cAMP防止了诱导酶的产生。只有当葡萄糖消耗完后，胞内cAMP的量增加，诱导分解其他糖的酶形成后，其他糖才能成为能量来源。

胞内的cAMP水平可能与腺苷酸环化酶和磷酸二酯酶的相对活性有关，而这两种酶的活性受葡萄糖代谢产物的调节，所以，这种看来是因葡萄糖阻遏了利用其他糖的酶的合成，实际上并不是葡萄糖本身起阻遏作用，而是它分解过程中的代谢产物所起的阻遏作用。

胞内的cAMP水平与细菌生长速度也有关，胞内的cAMP越多，细菌生长越快，胞内cAMP水平增多，不仅使诱导酶合成增加，也有助于细菌糖转运系统的有效利用。假如有几种高浓度糖存在，只有一种糖可转运到细胞内，而转运其他糖的系统则被抑制。在低浓度糖时，cAMP增加，通过1种以上的糖转运系统获得足够的能量。

3. 代谢途径的调节　细菌代谢途径的调节可通过调节代谢途径中某个酶促反应的速率变化来控制代谢物的流向，以保证代谢过程的平衡。对酶促反应的调节可通过以下两种方式来实现：①调节酶的量，即增加或减少代谢途径中关键酶合成或降解的速度；②改变已经存在的关键酶的活性。关键酶通常指催化不可逆反应，或催化分支代谢途径中分支点后面第一步反应的酶，有时也指催化代谢途径中第一步反应的酶。这些酶的活性和数量变化能控制整个代谢反应的进行。

糖分解途径的酶调节主要是在酶活性水平上的调节，而合成代谢途径中的酶调节往往是酶活性与酶合成的调节同时存在于许多酶促反应中。

酶活性调节包括酶活性的激活作用与抑制作用两个方面。激活作用是指某酶促反应系统受某种物质作用后，使原来无活性或活性很低的酶转变为有活性或酶活性增高而使该酶促反应速率提高的过程。抑制作用则相反，是指酶促反应系统受某种物质作用后，使原来的酶活性丧失或降低，导致该反应速率降低的过程。这种能引起酶活性提高或获得、降低或丧失的物质通常称为该酶的激活剂，或抑制剂。它们可以是外源物质，也可以是代谢过程中产生与积累的代谢产物。

如前所述，葡萄糖的主要代谢途径有四个，即EMP、HMP、ED和PK。各途径中关键酶的活性主要由一些代谢中间产物的胞内水平，或代谢中间产物与ATP、ADP、AMP或无机磷的共同作用来调节的。

在HMP途径中，第一个关键酶是6-磷酸葡萄糖脱氢酶。辅酶NADH + H^+以变构形式抑制该酶活性，从而削弱了细菌利用HMP途径降解葡萄糖的能力。HMP途径中第二个重要的酶是6-磷酸葡萄糖酸脱氢酶，此酶受1，6-二磷酸果糖抑制，此抑制作用表明，1，6-二磷酸果糖可控制HMP途径。

在EMP途径中，磷酸果糖激酶系关键酶，它的活性对EMP和HMP途径有明显影响。在一些细菌中，此酶对ATP很敏感，当ATP含量高时，其活性被抑制，使EMP分解途径受到阻遏，从而也减弱了NADH + H^+对6-磷酸葡萄糖脱氢酶和1，6-二磷酸果糖对6-磷酸葡萄糖酸脱氢酶的抑制作用，使HMP途径得以运转。ATP库一旦消失，磷酸果糖激酶重新获得活性，再次发挥它对HMP的控制。此时，1，6-二磷酸果糖的聚集可激活丙酮酸激酶与磷酸烯醇式丙酮酸羧化酶，有利于葡萄糖的分解。但是，由于磷酸烯醇式丙酮酸羧化酶活性增加，使草酰乙酸浓度增加，胞内草酰乙酸的积累反过来又抑制了磷酸烯醇式丙酮酸羧化酶，使PEP积累。PEP含量高可抑制磷酸果糖激酶，使葡萄糖分解速度降低。此外，胞内1，6-二磷酸果糖增加还可激活ADP-葡萄糖磷酸化酶，促进ADP-葡萄糖生成，利于细胞内多糖的合成。

ED途径中的一些酶被ATP抑制，ATP的抑制作用阻碍了6-磷酸葡萄糖进入ED途径。

需要指出的是，细菌种类不同，代谢途径中各种酶的调节方式是不完全相同的。

4. 糖杀和乳酸闸门　细菌一般生长在一营养不恒定的环境中，为了在营养水平波动的环境中生存，细菌必须发育一复杂的调节机制来保护自己，使其不仅能在营养缺乏的环境中生存，而且也能适应高营养环境。当细菌生活在营养缺乏的环境时，

总有一些适应机制，以获得足够的营养。但当细菌突然与高营养的环境接触，容易被杀死。这种现象叫“底物促死”（substrat accelerated death)。实验证明，后者是更重要的。

唾液是口腔细菌营养的主要来源，一般营养水平较低，口腔中的细菌处于慢性饥饿状态。然而，当摄取食物后，细菌突然暴露给高水平的营养，这可能引起“底物促死”。其中糖是最严重的威胁。摄取糖后，唾液中糖的浓度可增加10,000倍(唾液中葡萄糖浓度一般为5～40μmol)，糖迅速进入胞内，糖分解中间产物聚集，达中毒水平，致细胞死亡。这种情况叫糖杀（sugarkilling)。

近年来，对菌斑中主要细菌，如链球菌在饥饿，或高营养环境中糖代谢的调节机制有一些了解，糖代谢的调节主要在三个水平：①糖的转运系统；②糖的分解途径；③丙酮酸的命运。

在饥饿状态下，胞内葡萄糖-6-P和果糖-1，6-二磷酸浓度低，丙酮酸激酶活性降低。此外，丙酮酸激酶的活性还被胞内无机磷所抑制。丙酮酸酶活性降低，PEP水平增高，使细菌能通过PTS有效地将糖转运到细胞内，并由于PEP的集聚，糖原磷酸化酶活化，促进了糖原的分解，丙酮酸主要由丙酮酸甲酸裂解酶的作用进一步降解成甲酸和乙酰CoA，乙酰CoA再形成乙醇和乙酸。

当饥饿细菌突然与高浓度的糖接触后，主要靠合成细胞外多糖、细胞内多糖调节糖降解速度和有效地转变丙酮酸为代谢终产物来保护自己。

为对抗“糖杀”，一些链球菌首先合成胞外糖基转移酶，以蔗糖为底物合成葡聚糖和果聚糖。以此调节方式可消耗掉二分之一的糖。

代谢中间产物6-磷酸葡萄糖和1，6-二磷酸果糖是两个主要的调节剂。在变链球菌和唾液链球菌，6-磷酸葡萄糖可消除无机磷对丙酮酸激酶的抑制作用，增加糖降解速度。在血链球菌和轻链球菌，1，6-二磷酸果糖除可增加糖降解速度外，还可活化ADP-葡萄糖磷酸化酶，加速胞内多糖-糖原的合成。

然而，细菌对抗“糖杀”的重要机制是“乳酸闸门”（lactate gate)，乳酸脱氢酶是链球菌、乳杆菌、双歧杆菌等的固有酶，此酶总是以高浓度存在于细胞内。它的活性取决于1，6-二磷酸果糖。在糖缺乏时，胞内1，6-二磷酸果糖水平低，乳酸脱氢酶无活性，乳酸闸门关闭。丙酮酸主要通过丙酮酸甲酸裂解酶降解成甲酸、乙醇和乙酸。当细菌与高浓度糖接触时，胞内1，6-二磷酸果糖水平增多，乳酸脱氢酶被活化，乳酸闸门打开，丙酮酸降解成大量的乳酸。丙酮酸甲酸裂解酶被胞内高水平的3-磷酸甘油醛和磷酸二羟丙酮所抑制，仅有少量的甲酸、乙酸和乙醇形成。

通过以上几种途径加速了细胞内糖分解中间产物的消耗，使其维持在毒性水平以下，免于“糖杀”。

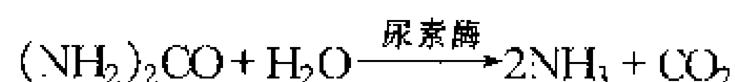
在某些情况下，细菌是不能抵抗“糖杀”的。如木糖醇，细菌靠PEP，果糖磷酸转移酶系统将木糖醇转移到细胞内，形成5-磷酸木糖醇。然而，多数细菌不能降解此中间产物，5-磷酸木糖醇在胞内的积聚可致细菌死亡。

二、氮源化合物代谢

牙菌斑内，除糖代谢外，氮源化合物代谢对菌斑细菌的生长也很重要，氮源化合物代谢可为细菌的生长提供必需的氨基酸。当氨基酸的量多于更新蛋白质的需要量时，氨基酸也可作为能源，提供能量。同时，氮源化合物代谢的碱性产物对菌斑pH的调节起了重要作用。

（一）氨

氨是口腔细菌可利用的最简单的氮源，人静止菌斑中，氨的浓度约为18mmol，它主要来自唾液。唾液中氨的浓度约2～6mmol，它主要来自唾液中的尿素。尿素经细菌尿素酶的作用水解成二氧化碳和氨。



$$(NH_2)_2CO + H_2O \xrightarrow{尿素酶} 2NH_3 + CO_2$$

氨也可来自氨基酸，氨基酸经脱氨基作用释放出氨。

氨可被菌斑细菌用来合成氨基酸。

（二）蛋白质

微生物利用蛋白质一般首先通过蛋白水解酶使蛋白质水解成胨、肽，最后被肽酶水解成氨基酸。微生物不同，利用蛋白质的能力也不同。一般来说，真菌利用蛋白质的能力强，而且能利用天然蛋白质。而大多数细菌不能利用天然蛋白质，只能利用某些变性蛋白和它们的降解产物——胨、肽等。

蛋白质不同，催化它们降解的蛋白酶也不同。微生物合成的蛋白水解酶大多数分泌到细胞外，在适宜条件下将蛋白质水解成多肽。微生物不同，合成蛋白酶的能力有较大差异。梭杆菌、芽胞杆菌、假单胞菌合成的胞外蛋白酶的活性很高，葡萄球菌、链球菌合成的胞外蛋白酶的活性低，乳杆菌不合成胞外蛋白酶。细菌的致病性与其产生的酶有关。如龈下菌斑中的一些细菌产生的胶原酶可降解胶原而破坏牙周组织。

（三）氨基酸

菌斑中游离氨基酸的浓度约为唾液的10倍，主要来自唾液、龈沟液和菌斑基质蛋白的水解。

细菌还可通过各种途径合成氨基酸。除通过转氨反应合成外，糖类物质代谢过程的中间体，如3-磷酸甘油酸、丙酮酸、磷酸烯醇式丙酮酸、4-磷酸赤藓糖等可经一系列的生物化学反应合成氨基酸，一些细菌可将氨与有机物结合生成氨基酸。

细菌中，合成氨基酸的能力有很大差异，如乳杆菌和链球菌合成氨基酸能力较差。

游离氨基酸，如蛋白质合成不需要，能进一步降解，为细菌代谢提供能量。菌斑中，相当多的厌氧菌和兼性厌氧菌能进行氨基酸的分解代谢。分解氨基酸的微生物远比分解蛋白质的微生物多，但微生物不同，分解氨基酸的能力也不同。如革兰阳性菌中的乳杆菌、链球菌分解氨基酸的能力较差，而革兰阴性菌中的变形杆菌，假单胞菌几乎能分解所有氨基酸。

氨基酸的分解可通过脱氨、转氨和脱羧作用等方式完成。

脱氨作用　氨基酸失去氨基的脱氨基作用是氨基酸分解代谢的一种重要方式。细菌的脱氨基作用有氧化脱氨和非氧化脱氨两种形式，它随细菌细胞内酶的组成而定。

氧化脱氨过程可由两种类型的酶来催化完成，一类是氨基酸氧化酶在有氧条件下分两步催化氨基酸脱氨，生成α-酮酸、过氧化氢和氨。另一类是氨基酸脱氢酶，在厌氧条件下催化氨基酸生成过氧化氢、H_2O和ATP。

氨基酸氧化酶是一类专一性不高的酶，通常一种氨基酸氧化酶可催化多种氨基酸分解，但它们催化每种氨基酸脱氨的能力不同。

氨基酸脱氢酶是一类不需氧的氨基酸氧化酶：它催化氨基酸分解脱下的氢不直接交给氧，而以辅酶NAD（或NADP）为受氢体，再通过电子传递链将氢交给氧，生成水并产生ATP。

氧化脱氨基作用在菌斑细菌中不常见。

非氧化脱氨基作用有还原脱氨基、水解脱氨基等方式，在严格无氧条件下，一些含氢化酶的微生物能以还原脱氨基方式使氨基酸脱去氨基，生成相应的饱和脂肪酸和氨。

转氨基作用　氨基酸还可通过转氨基作用脱去氨基，转氨基作用是α-氨基酸的氨基通过转氨酶作用转移到α-酮酸的酮基位置上，生成与原来的酮酸相应的氨基酸，原来的氨基酸转变成相应的α-酮酸。

氨基酸的转氨基作用既是氨基酸分解的重要方式，也是氨基酸合成的途径。氨基酸通过转氨作用生成的α-酮酸可以不同的方式进入糖的分解途径进一步降解。

脱羧基作用　氨基酸分解代谢除脱氨、转氨作用外，脱羧基作用也是氨基酸分解的一种方式，但不是主要方式。在低pH条件下，氨基酸可通过菌斑细菌的氨基酸脱羧酶的作用脱羧，生成胺和二氧化碳。

氨基酸脱羧酶是一类专一性很强的酶，一般一种氨基酸具有一种脱羧酶，细菌脱羧酶的最适pH偏酸（pH4.5～6.0），它们仅在氨基酸存在和低pH时被诱导合成。当菌斑pH降低时，脱羧反应增加，胺产生，使pH增加。实验证明，脱羧反应中和酸的作用只有在菌斑葡萄糖浓度低时才能发挥作用。脱羧反应产生的胺不足以中和饮食中高浓度的蔗糖产生的酸。

胺在胺氧化酶作用下可生成相应的醛和氨，醛进一步氧化生成有机酸，再按有机酸分解方式进行分解。

氨基酸脱去氨基后进一步降解，一般来说，这些反应的产物有乙酸、丙酸、丁酸、异丁酸、异戊酸、氨等，有时有CO_2形成，这些代谢产物对菌斑pH的影响不大，然而精氨酸和唾液素（sialin）的代谢有其特殊性，精氨酸为碱性氨基酸，唾液素为四肽氨基酸（甘氨酸-甘氨酸-精氨酸-赖氨酸），它们能通过精氨酸（deiminase）通路产生碱性产物。

精氨酸通路在细菌中广泛存在，如血链球菌、变链球菌、米勒链球菌和粪链球菌等，此通路作为在厌氧条件下的能量来源，并由于氨的产生使菌斑pH增高，精氨酸通路由精氨酸的增加而诱导产生。

此通路也作为鸟氨酸的一个来源。

事实上，唾液素比精氨酸更能有效地中和酸，因它更容易被菌细胞利用。

氨基酸的降解反应多由龈沟、牙周袋中的厌氧细菌产生，这些区域的组织破坏和蛋白水解可产生大量的氨基酸。

菌斑中，糖代谢与氨源化合物代谢是相互关联的，糖可用于合成氨基酸的碳链结构，经氨基化或转氨基作用生成相应的氨基酸。如糖分解产生的丙酮酸与氨作用生成丙氨酸，此外，糖分解过程中产生的能量可供氨基酸、蛋白合成之用。一些生糖氨基酸，如甘氨酸、丙氨酸、丝氨酸、天门冬氨酸、谷氨酸、脯氨酸、精氨酸、赖氨酸等在脱氨基后转变成丙酮酸，再经糖异生作用逆糖酵解方向合成糖。

三、菌斑代谢与菌斑 pH

菌斑的 pH 与菌斑的糖代谢，氮源化合物代谢密切相关，其酸性和碱性代谢产物在菌斑 pH 起着决定性作用。

遏制菌斑 pH 变化的因素有：

1. 在酸性情况下，氨的产生可中和集聚的酸，在碱性情况下，产生的酸可中和集聚的碱。

2. 丙酮酸和 α-酮戊二酸可与氨作用形成氨基酸，这样就同时移去了酸性和碱性产物。

3. 一种细菌产生的代谢产物可被另一种细菌所利用，如韦永菌虽不能利用碳水化合物作能源，但它可利用乳酸，生成酸性较乳酸低的乙酸和丙酸，从而使菌斑 pH 升高。

4. 精氨酸底物的获取性，精氨酸可通过精氨酸通路产生碱性产物，故如能获取较多精氨酸，则产生的碱性产物可升高菌斑的 pH。

一般来说，在老的菌斑中，细菌生长缓慢，产生的氨的量大于合成氨基酸所需的量，氨的聚集可影响菌斑的 pH。在薄、疏松的菌斑中，细胞的代谢产物可弥散出去，因而菌斑的 pH 改变较小，在摄取较多蔗糖后，合成的细胞外多糖可使菌斑变得致密，菌细胞的代谢产物有机酸和氨聚集在菌斑基质中、特别是在唾液不易冲刷到的隐蔽部位，使菌斑pH 保持在一低或高的稳定状态，这样可引起菌斑菌群的相应改变，进而引起牙齿的病理改变。

总的说来，可以认为菌斑代谢引起菌斑 pH 变化的情况是：在开放菌斑中，受到控制因素的作用能抵抗菌斑代谢产物所引起的 pH 的改变。在唾液不易冲刷到的致密菌斑中，代谢产物的聚集致使菌斑 pH 改变。

第三节 牙菌斑内的矿物质转换

菌斑内的矿物质转换主要是菌斑与牙釉质之间的矿物质转换，此转换与菌斑的矿物质浓度和 pH 密切相关。参与这种转换的物质主要位于菌斑的细胞外液中，唾液中的离子浓度直接影响菌斑的矿物质代谢。

一、菌斑-唾液间的矿物质交换

唾液是菌斑矿物质的主要来源，唾液中矿物质浓度和存在形式直接影响到菌斑内的矿物质浓度。唾液中的钙、磷和氟的浓度随不同个体而不同，对同一个体，又随唾液的流通而不同。一般来说，唾液的钙、磷浓度分别为 1～2mmol/L 和 4～6mmol/L。但因钙、磷常与蛋白结合，以复合物形式存在，不可能立即获得游离的活性形式，而钙、磷的离子活性与磷灰石的溶解性密切相关，唾液中的钙、磷离子浓度分别为 0.5mmol/L 和 2mmol/L。正常情况下，唾液中氟浓度为 10^{-2}mmol/L，主要以离子形式存在。

唾液和菌斑中离子形式的钙、磷和氟等矿物质可以相互转换。此转换主要以离子扩散的方式进行，离子扩散过程取决于浓度梯度，即浓度差，扩散的速度随浓度差的缩小而降低。扩散的过程是一可逆的过程，最终在唾液-菌斑间达到一动态平衡，唾液和菌斑中钙、磷、氟等离子浓度的变化可影响扩散的方向和速度。

二、菌斑-牙面间的矿物质转换

菌斑内的矿物质含量明显高于唾液，因为：①菌斑作为一离子屏障，可阻挡牙面离子的扩散；②菌斑中的矿物质可与蛋白结合；③菌斑中的细菌具有结合一些离子的能力，一些矿物质实际上是菌斑细菌的代谢产物。如变链球菌、血链球菌能形成胞内羟基磷灰石。一些口腔链球菌可合成多聚磷酸盐。

菌斑中的钙、磷、氟除少数以离子形式或与蛋白结合存在于菌斑液中外，多以各种磷酸盐形式存在。如羟磷灰石（$Ca_{10}(PO_4)_6(OH))_2$，氟磷灰石（$Ca_{10}(PO_4)_6F_2$）、磷酸氢钙（$CaHPO_4$）、磷酸八钙（$Ca_8(PO_4)_4(HPO_4)_2 \cdot 5H_2O$）、磷酸三钙（$Ca_3(PO_4)_2$）等。磷酸盐的性质是由钙、磷的相对浓度和菌斑基质 pH 决定的。Ca/P_i 比例高的固相不易溶解，反之，Ca/P_i 比例低的相易溶解。在酸性环境下，作为固相存在的磷酸钙会变成 Ca/P_i 比例低的易溶相，钙离子释放入菌斑液中，反之，在碱性环境下，低溶性的、Ca/P_i 比例高的相形成，磷酸根离子释放，所以，pH 可调节磷酸盐的存在形式及其生物性能。

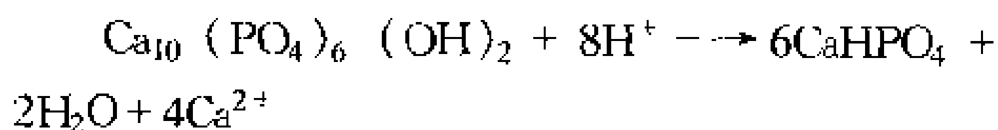
（一）菌斑 pH 的降低与龋病

菌斑中，微生物的代谢活动可引起菌斑 pH 的改变，其范围 4.5～8.5，从而控制牙釉质（固）-菌斑（液）界面的钙、磷的相互转化。

pH 降低可引起牙釉质溶解性戏剧性地增加。在 pH 7～4 范围内，pH 降低 1 个单位，羟磷灰石的溶解性可增加 7 倍。其原因是：①OH^- 的浓度与 H^+ 浓度成反比。H^+ 增加，OH^- 则减少。②磷酸根的形式取决于溶液的 pH，pH 降低，较多的 PO_4^{3-} 变成 HPO_4^{2-} 和 $H_2PO_4^-$。

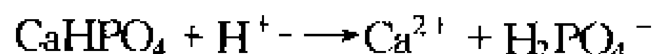
由于在酸性情况下，OH^- 和 SO_4^{2-} 的减少，致使羟磷灰石溶解性明显增加。

在酸性情况下，作为固相的磷酸钙，主要是羟磷灰石将变成 Ca/P_i 比例低的易溶相，Ca^{2+} 释放入基质中。



$$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2 + 8H^+ \longrightarrow 6CaHPO_4 + 2H_2O + 4Ca^{2+}$$

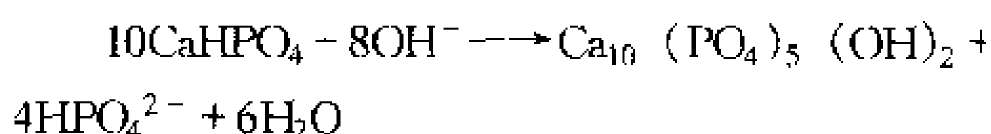
虽然，在微酸情况下，磷酸氢钙（$CaHPO_4$）是较稳定的盐，但仍要逐渐、缓慢地离解成离子成分，释放入液相中。



$$CaHPO_4 + H^+ \longrightarrow Ca^{2+} + H_2PO_4^-$$

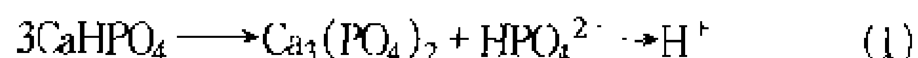
由于磷酸氢钙离解速度很慢，它对下面的羟磷灰石实际上起到了一保护套的作用。磷酸氢钙离解的速度取决于菌斑液中钙、磷离子的浓度。离子浓度越高，速度越慢，反之，离解速度快。

当菌斑内的酸逐渐被与羟磷灰石的反应、细菌的碱性代谢产物和唾液的缓冲作用所中和后，菌斑的 pH 增高，趋于恢复到稳定状态。这时，磷酸氢钙将变成 Ca/P_i 比例高的磷灰石，最终变成羟磷灰石。因为，在中性情况下，羟磷灰石是最稳定的形式。



$$10CaHPO_4 + 8OH^- \longrightarrow Ca_{10}(PO_4)_5(OH)_2 + 4HPO_4^{2-} + 6H_2O$$

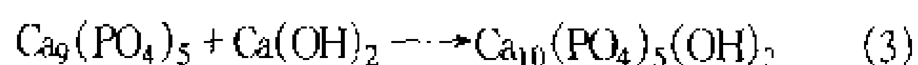
羟磷灰石的结构复杂，它不可能直接形成。迄今，其形成过程尚不清楚。一些学者认为，磷酸氢钙可能先进行分子重构（reorientation），形成非晶形的磷酸盐作为中间体，其步骤可能如下：



$$3CaHPO_4 \longrightarrow Ca_3(PO_4)_2 + HPO_4^{2-} + H^+ \quad (1)$$



$$3Ca_3(PO_4)_2 \longrightarrow Ca_9(PO_4)_5 \quad (2)$$



$$Ca_9(PO_4)_5 + Ca(OH)_2 \longrightarrow Ca_{10}(PO_4)_5(OH)_2 \quad (3)$$

反应（1）、（2）趋于使 pH 降低，因为它们分别产生 H^+ 和移去 OH^-。所以，高 pH 的维持有助于反应的进行，特别在 F^- 存在时。

正常的生理钙化过程可能是直接的，它受到有机基质的控制。而羟磷灰石溶解后再沉积，形成羟磷灰石的过程是非直接的，所以它不可能再形成原来牙釉质中的整齐、规则的结构。再形成的磷灰石结构不规则。

在菌斑-牙釉质界面就是这样随着 pH 的变化而不断地进行着磷灰石的溶解再沉积。

如菌斑-牙釉质界面的 pH 长期维持在低 pH 状态，使牙面长期受到酸的攻击，溶解再沉积过程就不再完全可逆，而逐渐导致钙、磷从釉质，特别是在富含镁和碳酸盐的区域恒久地失去。开始，一脱钙区域在相对完整的电子密度的表层下形成，临床上表现为白垩斑，最后，不规则的、透过性的表层破坏，细菌侵入，更多的菌斑形成，引起更严重的酸的攻击，最终牙釉质破坏，形成龋洞。

表层下脱矿的化学过程与唾液、菌斑液和釉质间的分子相互交换有关，取决于浓度梯度。一般来说，带电荷的离子或分子比中性分子弥散困难些。不带电荷的、非离解形式的乳酸更容易弥散入牙釉质，在牙釉质中离解，降低内部 pH，攻击深层牙釉质。同样，Ca^{2+} 也能以不带电荷的乳酸钙形式从牙釉质失去。

（二）菌斑 pH 的升高和牙结石形成

唾液和龈沟液中的矿物质是牙菌斑矿化过程中无机物的主要来源，钙、磷较葡萄糖更易渗入菌斑

内。菌斑基质中含有高浓度的钙、磷，它们以离子形式存在，或与蛋白结合形成磷酸钙-蛋白复合物。特别是在唾液腺导管口处，菌斑基质浓缩来自唾液的钙、磷，这些钙、磷在高 pH 时可形成磷酸钙晶体，导致菌斑钙化，形成牙结石。

在菌斑长期沉积的区域，牙齿的抵抗力下降，细菌的蛋白溶解作用和氨基酸的分解代谢使宿主组织破坏，pH 增高，促进钙、磷的再沉积和牙结石形成。

牙结石形成的机制尚不清楚。一般认为，菌斑中过饱和的钙、磷等矿物质不能自发沉积，它必须靠晶体的生长或籽样物质（seeding substance）的调节，即异源性成核作用（heterogeneous nucleation）。菌斑中，含有许多能作为磷酸钙核的物质，如糖蛋白质复合物。有的学者认为，钙化是细菌代谢活动的结果。可发生钙化的细菌有变链球菌、血链球菌、唾液链球菌、奈瑟菌、粘性放线菌、弯曲杆菌、黑色素类杆菌等。

X衍射分析表明，6个月的龈上牙结石含有70%～80%的矿物质，主要是磷灰石、二水磷酸氢钙或布鲁石（brushite，$CaHPO_4 \cdot 2H_2O$）、磷酸三钙、磷酸八钙等。牙结石成分的异质性与由单一磷酸盐组成的骨、牙本质、牙釉质不同。在以上四种磷酸盐中，磷灰石是主要的，二水磷酸钙最少，随着时间的增长，更多的酸性磷酸钙可变成磷灰石和磷酸三钙。

牙结石由很小的晶体组成，晶体逐渐融合，最后使整个菌斑钙化。在牙结石形成的早期阶段，在细菌内和细菌周围都可见到晶体，以后细菌死亡，化石化，形成有矿化小岛和非矿化区域的非均质结构。

菌斑的矿化不是连续的过程，因菌斑的 pH 总是趋于恢复到稳定状态，只有在高 pH 的环境下才利于矿物质的沉积。菌斑结构的多层现象证实了菌斑矿化的间歇性。

牙结石表面极其粗糙和不规则，利于细菌的附着和增殖。在牙结石表面总是覆盖着一层软的菌斑。

牙结石主要有两种类型：

1. 龈上牙结石　龈缘以上的矿化菌斑，常位于唾液腺的开口附近，白色或黄色，中等硬度，矿物质的体积占35%左右。

2. 龈下牙结石　龈缘下的矿化菌斑，常位于龈缘下的牙根表面。结构上不同于龈上牙结石，含有更多的磷酸钙晶体，主要是磷酸三钙、颜色较深，从深棕色到绿黑色，很硬。主要发生在慢性炎症区域，矿物质的体积占50%左右。

两种牙结石的微生物学的研究表明，含有较复杂的菌群。从质来看，类似于龈缘菌斑的细菌，主要差异是变链球菌数量减少，血链球菌增多。一些细菌可能较另一些细菌更容易致牙结石形成，如 Bacterionema matruchotii 在 pH 7.4、含磷酸钙的培养基中易形成细胞内的羟磷灰石晶体。

综上，菌斑内磷灰石的溶解性的变化可归纳如下：

（1）正常菌斑维持与唾液相似的 pH，磷酸钙处于饱和且稳定的状态。

（2）致龋菌斑的 pH 较平均 pH 低，在 pH5 以下时，磷酸钙处于非饱和状态，易于溶解。

（3）致牙结石菌斑的 pH 较平均 pH 高，导致磷酸钙的沉积。

（周学东　胡　涛）

第五章　生物矿化与钙、磷代谢

生物矿化是指生物体内的钙磷等无机离子在生物调控下通过化学反应形成难溶性盐与有机基质结合，形成机体矿化组织。脊椎动物矿化组织的主要无机成分是磷灰石，是一种钙化物质，而植物和无脊椎动物的主要无机盐是 SiO_2、$SrSO_4$ 和 $CaCO_3$，因此生物矿化（mineralization）与生物钙化（calcification）的含义不同，钙化只是矿化的一种形式。

人类的矿化组织，包括牙釉质、牙本质、牙骨质和骨骼，其无机成分主要为磷灰石晶体和非晶体化的磷酸钙，是人体的钙磷库，维持机体钙磷浓度相对稳定。正常人血中钙磷浓度之间存在一定的关系，$[Ca^{2+}] \times [PO_4^{3-}] = 350 \sim 400mg/L$，当其值 $> 400mg/L$ 时，两者以骨盐形式沉积，当 $< 350mg/L$ 时，骨盐溶解。

第一节　生物矿化的种类

一、生理性矿化

在机体生长发育成熟过程中，机体的无机离子在生物调控下在机体的特定部位与有机基质中的生物大分子结合形成具有一定结构的矿化组织。矿化组织中的矿化物包括存在于牙和骨骼中的难溶性磷酸盐、磷灰石晶体；海藻、海绵中的硅酸盐以及重金属氧化物和氢氧化物等。

二、病理性矿化

由于机体对生物矿化调控作用失衡，无机离子在不该矿化的部位形成异位矿化或异常矿化组织，或造成矿化组织矿化过度或不足。病理矿化组织主要成分是非晶体化的钙盐。异位矿化包括口腔中的牙结石，胃肠道的胃结石、胆结石、胰结石、泌尿系统的肾结石、膀胱结石。异常矿化包括变性坏死的组织细胞在组织愈合过程中形成钙化团如结核病灶的钙化。

三、再矿化

指已经脱矿的组织内发生矿物质的重新沉淀结晶化，分为自然再矿化、病理再矿化和人工再矿化。在生理状态下，牙齿刚萌出时，唾液中的钙磷进入牙釉质表层孔隙内沉淀矿化形成磷灰石晶体，该现象为自然再矿化。病理性再矿化是指牙齿受到外界因素影响发生脱矿后，病损组织重新矿化的现象。例如牙齿酸蚀后脱矿牙釉质呈白垩色，几天后自动消失。骨质疏松患者补充的钙重新沉积于骨骼，这些都是病理性再矿化。

第二节　生物矿化的主要化学成分

钙磷是维持人体正常结构和生理功能的重要元素，在人体细胞内外液的浓度保持相对稳定，是机体生物矿化的主要化学成分。

一、钙、磷的吸收

机体从胃肠道吸收钙始终不完全，许多钙盐在生理 pH 下不溶解和在小肠管内沉淀，大约 70% 钙从大便中排泄，只有 30% 的钙吸收。钙的吸收受食物中的肌醇六磷酸影响，它能与钙形成不溶性钙盐；胃肠道的 pH 如胃中 pH 较低，钙盐易于溶解，而越向前，pH 越高，因此，钙主要在胃和十二指肠吸收；食物中的氨基酸特别是精氨酸和硫化赖氨酸以及乳糖、鼠李糖，山梨糖等能与钙结合，将钙转化为更易吸收的形式；而长链脂肪酸与钙反应形成不溶性的皂盐，影响钙的吸收。然而，这些作用与 VitD 促进小肠上皮细胞合成的 Ca^{2+} 连结蛋白的作用来看，显得微不足道。

二、钙、磷在体内的含量与分布

钙磷是体内含量最多的无机元素，正常成人体

内总钙量约 100～1000g，占体重的 2%，99%的钙主要以非晶体的磷酸钙和晶体化的羟磷灰石形式存在于骨、牙釉质、牙本质和牙骨质中，而分布于其他软组织和细胞外液的钙仅占总钙量的 0.1%，约 1g 左右。为了维持人体钙代谢平衡，WHO 推荐成人每天补充 0.5～0.6g 钙，婴幼儿和老年人每天补充 1.0～1.2g 钙。

成人体内磷约 750g 左右，占体重的 1%，85%与钙结合沉积于骨骼、牙釉质、牙本质和牙骨质中，其余主要以有机磷酸脂如磷脂、核酸等形式存在于软组织中，细胞外液中约有 2g，仅占总磷的 0.03%，以磷脂和无机磷酸盐形式存在。

表 9-5-1 人体内钙磷分布状况

部位	钙		磷	
	含量(g)	占总钙量(%)	含量(g)	占总磷量(%)
骨及牙	1200	99.3	600	85.7
细胞内液	7	0.6	1.0	14.0
细胞外液	1	0.1	6.2	0.3

血钙 正常人血清总钙值约 2.25～2.75mmol/L，以三种形式存在：与血浆蛋白结合的蛋白结合钙，很难通过毛细血管壁，也不具有生理活性，称之为非扩散钙；与其他有机酸如柠檬酸、乳酸、HCO_3^- 等结合，该类化合物能透过毛细血管，称之为可扩散结合钙以及游离的 Ca^{2+}，直接参与机体的生理作用，三者之间在血浆 H^+ 浓度的调节下彼此间相互转换，维持动态平衡。

$$[Ca^{2+}] = K \cdot \frac{[H^-]}{[HCO_3^-] \times [HPO_4^{2-}]}$$

（K 为常数）

CaPr 为蛋白结合钙，CaL 为有机酸结合的可扩散结合钙，K 为反应常数。

从上面的反应方程式可以看出，当 H^+ 浓度升高时，H^+ 与蛋白质、有机酸根离子结合，促进结合钙离解使血浆钙离子浓度升高；当 H^+ 浓度降低时，能与钙结合的有机酸、蛋白质离解产生 H^+，同时蛋白质、有机酸阴离子与钙结合形成结合钙，血清中的游离钙降低。

血磷通常指血浆中无机磷酸盐中所含的磷。正常成人血浆总磷为 0.8～1.3mmol/L，新生儿略高，约 2mmol/L，到 15 岁左右时降至成人水平。磷在体内以无机磷酸盐、磷脂以及磷酸酯形式广泛分布于血液和组织细胞中（表 9-5-2）。

表 9-5-2 磷在成人体内分布

血磷浓度(mg%)	全血	细胞	血清
总 数	35～40	70～80	12～14
无机磷	2～3	0～2	3～4
磷脂	20～27	50	0.5
磷酸酯类	10～12	20	5～10

三、钙、磷代谢的调节

正常情况下，人体血钙、血磷浓度相对稳定，维持人体和细胞的正常生理功能，钙磷在体内的吸收、代谢、排泄主要通过神经体液调节，主要由甲状旁腺激素、Vit D_3 以及降钙素三种神经体液因子通过骨、肠、肾三个靶器官来调节。

甲状旁腺激素活化破骨细胞导致骨的溶解，增加钙磷释放，促进肾小管对 Ca^{2+} 的重吸收；激活肾中的 21-羟化酶，将 25-OH-D_3 转化为活性强的 1，25-$(OH)_2$-D_3 从而促进小肠对钙的吸收，达到增加血钙、血磷的作用。

降钙素拮抗甲状旁腺激素，抑制骨盐溶解，增强钙磷在骨中沉积，抑制肾小管对钙的吸收，导致血钙、血磷降低。

1，25-$(OH)_2$-D_3 作用于小肠受体和肾小管，促进肠和肾小管对钙磷的吸收，使血钙增高。

第三节 生物矿化与钙、磷代谢的关系

一、生物矿化组织的组成结构特点

人类矿化组织包括骨骼、牙釉质、牙本质和牙骨质，其无机成分主要为直径为 10～20nm×5nm×5nm 的磷灰石晶体和大量的非晶体化的磷酸钙盐类。磷灰石晶体主要为羟磷灰石，其分子式为 $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$，其钙磷比的理想值为 Ca∶P=10∶6。普遍认为牙齿和骨骼中的晶体为不完善的羟磷灰石，其中的 Ca^{2+} 能被 Mg^{2+}、Na^+、Sr^{2+} 所置换，PO_4^{3-} 能被 CO_3^{2-}、HCO_3^-、HPO_4^{2-} 所置换，OH^- 能被 Cl^-，F^- 和 CO_3^{2-} 所置换，因此生物矿

化组织在干重情况下，除了钙、磷外，CO_3^{2-} 占5%，Citrate 占 1% ～ 2%，Na^+：1% ～ 2%，Mg^{2+}：0.5% ～1%，KCl：0.2% ～0.5%、另外还有微量的 F^-，Zn^{2+}、Mn^{2+}、Co^{2+}、Fe^{3+}、Cu^{2+}、Pb 以及 Sr、Sn、Al 等元素。另一方面，40%成人矿化组织中含有 68%的不定形磷酸钙盐。所有这些因素都将影响晶体中钙磷比值。

羟磷灰石晶体是由六棱柱的晶胞构成，有一条c主轴，三条a轴；a轴与c轴垂直相连，a轴互成120°，$a_1=a_2=a_3=0.942nm$，$c=0.688/nm$。每个晶胞由10个 Ca^{2+}，6个 PO_4^{3-} 和2个 OH^- 构成。沿c轴从上向下投影呈蜂窝状结构垂直排列，OH^- 位于晶胞中央，周围有6个 Ca^{2+} 分两层形成两个平行的三角形，位于蜂窝状六边形的每个顶上，两个三角形互成60°；在更外边，又有6个 PO_4^{3-} 分两层形成两个平行的三角形，磷位于三角形的顶点，PO_4^{3-} 是以磷为中心的平行四边形，氧位于四边形的四个顶。由于 OH^- 中氧原子半径较大，因此 OH^- 与 Ca^{2+} 不在同一平面，氧可能在平面的上方或下方。当 OH^- 被 F^- 置换后，由于 F^- 离子半径较小，同时 F^- 是电负荷最强的离子，F^- 与 Ca^{2+} 同在一个平面，整个晶胞体积缩小，排列更加整齐，稳定性更佳。这就解释了在氟存在时，牙齿的羟磷灰石可转换为氟磷灰石、氟磷灰石更具抗酸攻击能力。

二、生物矿化的机制

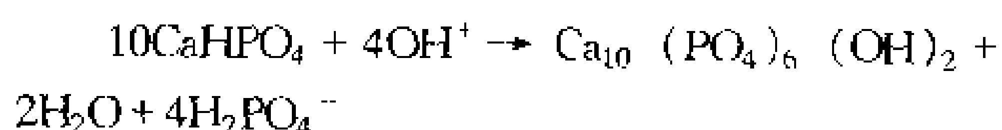
生物矿化常局限于机体需要高机械强度、脆或硬的部位如骨骼、牙齿，偶尔也发生在指甲等部位，而不会发生在软组织。生物矿化是特殊的反应介质、基质对矿化的指导和细胞参与的结果。生物矿化是在细胞内或细胞外介质中不断积累钙磷离子，达到过饱和浓度时在基质中形成原始晶核，晶核成长并与基质一起构成硬组织。生物矿化组织与一般矿物质相比，在结构上高度有序，矿物质既在有机质中形成，又被包埋在基质中，矿物质既参与组织的矿化——脱矿平衡，又参与代谢过程；矿物质是整个生物体代谢的结果，又参与整体的代谢过程。

生物矿化的早期理论——碱性磷酸酶假说是由Robison 1923年提出，矿化部位在矿化过程中存在碱性磷酸酶，在pH较高时，能够水解有机磷酸酯，释放出无机磷酸盐离子提高局部浓度，当溶液中磷酸根过量时，引起磷酸钙沉淀。反对该观点的人认为：①细胞浆中的有机磷浓度太低以至于不能作为 HPO_4^{2-} 的有效来源，而 Robinson 反驳到碱性磷酸酶在钙化以前可促进钙化部位有机磷酸盐的储存；②其他部位如肾脏，通常不钙化，但含有比钙化部位更高浓度的碱性磷酸酶；③矿化组织中的无机物相同如羟磷灰石晶体在大小、分布和走向都很规整，因此不能通过简单的沉淀来解释；④为沉淀固相磷酸钙而升高 HPO_4^{2-} 似乎没有必要，实验表明当 rachitic 鼠的 tilage 片在与年轻正常鼠血清钙磷相同浓度的溶液中孵育时发生矿化。因此，该理论目前几乎完全被放弃。现代观点认为，生物矿化的结晶过程应包括成核、成长或聚集以及固相转化三个方面。

（一）成核

离子结晶必须先形成晶核，如果初始的晶核可从无任何颗粒或表面存在的情况下由均匀溶液产生，称为均相成核。均相成核是指离子相互结合，聚集成有序的簇状结构，形成晶核，簇达到一定数目——临界簇时发展成晶核的过程。

人类血清中钙磷离子积平均值从 13～18（mg/100ml)^2，大大超过生物羟磷灰石的溶解常数Pks=8.5（mg/100ml)^2，但在血液中未形成该类物质的晶体。只有当〔Ca^{2+}〕×〔HPO_4^{2-}〕=35（mg/100ml)^2 时，均匀钙磷溶液才有晶体析出，而晶体中无羟磷灰石，是更易溶解的 $CaHPO_4 \cdot 2H_2O$，然而在 pH 6.2 以上时极不稳定，在数小时内完全转换成固相羟磷灰石。



$$10CaHPO_4 + 4OH^- \rightarrow Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2 + 2H_2O + 4H_2PO_4^-$$

羟磷灰石作为晶核引起更多的钙磷沉淀和晶体的生长，此时形成的核为均相成核。

均相成核在没有固相存在时，初始固相形成非常困难，必须克服一个较大的能阈。活化能与表面能成正相关，与过饱和度成负相关。过饱和度越高，表面能越低，成核越快。在过饱和度没有达到一个临界值时，成核极慢，无固相析出，溶液处于亚稳态，一旦达到临界饱和度，成核速率突然增加，晶核形成。

人体组织液中含有固相组织，众所周知，固体表面能促进过饱和液中新的晶体形成，任

何固体表面对促进核形成都有一定的作用，但是如果固体表面与新形成的固体有相似的结构，那么它将更有效地成为晶核，此时所形成的晶核为异相晶核。

（二）晶核的成长

晶核向晶体成长包括两个基本过程：溶质由溶液向晶体附近运送和结合到晶体中，即运送过程和表面过程。具体结晶过程由晶体表面附近的浓度 C' 与溶解度 C_0 和溶液的浓度 C 相对大小来决定。当 $C'=C_0$ 时为运送限速过程，$C'=C$ 时为表面限速过程，$C_0<C'<C$ 时为二者兼而有之。

结晶与溶解是同时发生的，在过饱和溶液中，结晶速率大于溶解速率，晶体成长速率为正值。表面过程则包括离子在成长的晶面上的吸附与解吸、结合与释放。

（三）集聚

固相颗粒变大有时并非晶体成长，而是小颗粒的集聚，在同等条件下，几乎所有颗粒都带相同电荷，故不发生集聚。当溶液中阴阳离子浓度比刚好等于它们在固相中的组成比或在某些离子影响下，颗粒电荷减少时，悬浮的颗粒集聚并沉淀。集聚有两种：一种是基本不靠基质；一种为多聚电解质如糖蛋白作为“粘合剂”促进颗粒集聚。

（四）固相转换

如前所述钙磷结晶首先是形成无定形磷酸钙或磷酸八钙，然后在 pH 6.2 时转化为羟磷灰石。由此可见，羟磷灰石晶体的形成包括结晶的成核和晶体成长动力学与固相转化动力学两方面，二者互相交错。结晶形态和大小与 pH、共存离子等因素有关。

三、生物体内的矿化过程

生物体内的矿化是整个生物体的代谢产物、细胞及基质共同参与的结果。

（一）基质效应

生物矿化发生在机体内的特定矿化部位，而不发生在软组织，这可能与组织液中基质成分有关。在骨的有机成分内或表面存在一定形式的电荷，它与羟磷灰石的离子晶格配对时，作为晶体的晶核。Ca^{2+}、HPO_4^{2-} 由于静电引力而吸附到作为晶核的基质表面，形成与羟磷灰石晶体相似的晶格。有机核心的存在降低了离子集聚的能量屏障，这样稳定的集聚能够利用包围在其周围的过饱和溶液中的离子沉淀促进其大小增长，产生更大和更稳定的集聚，逐渐形成矿化组织中的羟磷灰石晶体。目前认为，这种有机核心最可能是胶原纤维，组织学显示在磷灰石中，胶原丰富且均匀一致地分布于骨、牙本质和牙骨质，几乎所有的磷灰石晶体位于胶原纤维内部。电镜观察羟磷灰石微晶囊与胶原纤维长轴方向平行排列，呈周期性，位于胶原纤维 64nm 的空间区域。实验也证实，64nm 空隙的胶原纤维能够在生理 Ca^{2+}、HPO_4^{2-} 溶液中矿化，并且晶体与胶原纤维平行产生和有规律地排列在相关的 64nm 空间。但真正促进磷灰石成核的是与钙离子能强配位结合而又能与胶原蛋白结合的磷蛋白。磷蛋白的立体排布与所形成的固相晶格匹配，成核活化能低，同时磷蛋白能与骨架蛋白——胶原蛋白结合，磷酸根与 Ca^{2+} 结合，成为胶原蛋白与矿物质间的“粘合剂层”。

基质中存在矿化促进成分，同时存在矿化抑制剂，如焦磷酸根离子 $P_2O_7^{4-}$。$P_2O_7^{4-}$ 吸附于羟磷灰石晶体表面，竞争性抑制 HPO_4^{2-} 的吸附，而 $P_2O_7^{2-}$ 基团太大而不适合羟磷灰石晶格，导致晶体停止生长，尽管细胞内的焦磷酸盐被焦磷酸酶很快破坏，但焦磷酸盐广泛存在于体液，阻止机体组织矿化。在矿化部位，细胞外的碱性磷酸酶具有很强的焦磷酸酶活性，将 $P_2O_7^{4-}$ 降解成两分子磷酸根，增加矿化部位无机磷酸根的浓度。可以认为，碱性磷酸酶在矿化部位的主要功能是破坏焦磷酸盐，而不是释放无机磷酸根。

（二）细胞效应

组织细胞在生物矿化过程中通过合成分泌基质，转运钙离子以及浓缩钙磷离子对生物矿化起着重要的调节作用，特别是硬组织的初始矿化。细胞外液的 Ca^{2+}、PO_4^{2-} 浓度高于细胞内，两者通过自由扩散进入细胞内，与细胞膜、线粒体膜内的磷脂结合，形成三元配合物 Ca-磷脂-PO_4^{3-}，使 Ca^{2+}、PO_4^{3-} 经线粒体浓集，最后与细胞脱离关系后，不定形的离子转换成针形晶体，胞囊中的水逐渐失去，囊内 Ca^{2+}、PO_4^{3-} 浓度不断增高，最终沉淀形成不定形的磷酸钙（$Ca_3(PO_4)_2XH_2O$），而不是 OHA，然后通过固相转换成更稳定的 HA。

综上所述，矿化可描述为：在矿化部位，细胞分泌大量碱性磷酸酶，降解晶体表面生长的抑制剂焦磷酸盐，组织液中 Ca^{2+}、HPO_4^{2-} 的过饱和使所有存在的生物磷灰石晶体表面自发生长。晶体生长的动力学有两种方式：其一 Ca^{2+}、HPO_4^{2-} 通过硬组织细胞浓缩，然后在基质囊中分泌，通过这种方式，$[Ca^{2+}] \times [HPO_4^{2-}]$ 远远大于任何磷酸钙盐的浓度积，形成磷酸钙盐，最后经过固相转换成生物羟磷灰石晶体；其二通过硬组织基质中的磷蛋白、胶原作为核，这类核比通过固相转换而来的晶体排列更整齐。

第四节 牙釉质与牙本质的生物矿化过程

（一）牙釉质矿化

牙釉质矿化与牙本质矿化不同，主要矿化步骤为：

①在成釉细胞顶端分泌成釉蛋白和釉蛋白；②OHA晶体开始形成，晶体被紧包在釉蛋白中，釉蛋白外面是连续性的成釉蛋白；③上述这过程在釉-牙本质界处发生，而晶体长轴与釉-牙本质界线垂直延伸；④成釉细胞后退，留出空隙，这些细长的空隙与基质接触；⑤釉柱在空隙中形成，长轴与空隙方向平行，组装有序化；⑥成釉蛋白减少，晶体长大成熟，最后基本只留下釉蛋白作为基质。

（二）牙本质矿化

牙本质的矿化过程分为：①在成牙本质细胞层的顶端分泌胶原蛋白，成为牙本质的前身，为矿化作准备；②合成磷蛋白并把它直接分泌在矿化前沿的胶原蛋白层上；③部分磷蛋白与胶原蛋白结合，部分降解；④磷酸钙的微晶或钙离子与磷蛋白结合；⑤在结合的钙离子或晶体上形成 OHA 晶体，而且按胶原纤维排成有序结构。

（李继遥 胡 涛）

参考文献

1. 王维力主编. 骨矿疾病. 天津：天津科技翻译出版公司，1997
2. Edgar WM, O' Mullane DM. Saliva and oral health. 2nd ed. Margate: Thanet Press, 1996
3. Cole AS, Eastoe JE. Biochemistry and oral biology. 2nd ed. London: Bristol Wright, 1988
4. Ferguson DB. Aspects of oral Molecular biology. Karger, 1991
5. Thylstrup A, Fejerskov O. Textbook of cariology. Copenhagen: Munksgaard, 1986
6. Lavelle CLB. Applied oral physiology . 2nd ed. London: Wright, 1988
7. Ekstrand J, Fejerskov O, Silverstone LM. Fluoride in dentistry. Copenhagen: Munksgaard, 1988
8. Harris NO, Christen AG. Primary preventive dentistry. 3rd ed. Appleton, 1991
9. Jenkins, Neil G. The physiology and biochemistry of the mouth. 4th ed. Oxford: the Alden press, 1978
10. Oksche A, Vollrath L. Teeth. Heidelberg, 1989
11. Benson GP, Zaki AE, Eisenmann DR. The use of autoradiography and cycloheximide to determine the origin of enamel proteins in the maturation ameloblasts of the rat incisor. Arch Oral Biol, 1998, 43 (10):771
12. Begue-Kirn C, Krebsbach PH, Bartlett JD, et al. Dentin sialoprotein, dentin phosphoprotein, enamelysin and ameloblastin: tooth-specific molecules that are distinctively expressed during murine dental differentiation. Eur J Oral Sci, 1998, 106 (5):963
13. Tanabe T, Fukae M, Shimizu M. Degradation of enamelins by proteonases found in porcine serectory enamel in vitro. Arch Oral Biol, 1995, 40 (1):1
14. Robinson C, Shore RC, Bonass WA, et al. Identification of human serum albumin in human caries lesions of enamel: the role of putative inhibitors of remineralisation. Caries Res, 1998, 32 (3):193
15. Hammarstrom L. Enamel matrix, cementum development and regeneration. J Clin Periodontol, 1997, 24 (9 Pt 2):658
16. Robinson C, Kirkham J, Brookes SJ, et al. The chemistry of enamel development. Int J Dev Biol, 1995, 39 (1):145
17. Brookes SJ, Robinson C, Kirkham J, et al. Biochemistry and molecular biology of amelogenin proteins of developing dental enamel. Arch Oral Biol, 1995, 40 (1):1
18. Fincham AG, Moradian-Oldak J. Recent advances in amelogenin biochemistry. Connect Tissue Res, 1995, 32 (1～4):119
19. Margolis HC. An assessment of recent advances in the study of the chemistry and biochemistry of dental plaque fluid. J Dent Res, 1990, 69 (6):1337
20. Levine MJ, Reddy MS, Tabek LA, et al. Structural as-

pects of salivary glycoproteins. J Dent Res, 1987, 66 (2):436
21. Marshall GW Jr, Marshall SJ, Kinney JH, et al. The dentin substrate: structure and properties related to bonding. J Dent, 1997, 25 (6):441
22. Goldberg M, Septier D, Lecolle S, et al. Lipids in predentine and dentine. Connect Tissue Res, 1995, 33 (1~3):105
23. MacNeil RL, Berry J, D' Errico J, et al. Role of two mineral-associated adhesion molecules, osteopontin and bone sialoprotein, during cementogenesis. Connect Tissue Res, 1995, 33 (1~3):1
24. Schenkels LC, Veerman EC, Nieuw Amerongen AV. Biochemical composition of human saliva in relation to other mucosal fluids. Crit Rev Oral Biol Med, 1995, 6 (2):161
25. Levine MJ. Salivary macromolecules. A structure/function synopsis. Ann N Y Acad Sci, 1993; 694:11
26. Verdier JM, Dussol B, Berland Y, et al. Protein inhibitors of calcium salt crystal growth in saliva, bile and pancreatic juice. Scanning Microsc, 1993, 7 (3):1017
27. Shannon IL. Biochemistry of fluoride in saliva. Caries Res, 1977, 11 Suppl 1:206
28. Ferguson DB. The flow rate and composition of human labial gland saliva. Arch Oral Biol, 1999, 44 Suppl 1:S11
29. Narayanan AS, Bartold PM. Biochemistry of periodontal connective tissues and their regeneration. Connect Tissue Res, 1996, 34 (3):191
30. MacNeil RL, Berry J, D' Errico J, et al. Role of two mineral-associated adhesion molecules, osteopontin and bone sialoprotein, during cementogenesis. Connect Tissue Res, 1995, 33 (1~3):1
31. Fine AS, Person P. Biochemistry of gingival oxidative metabolism. J Oral Pathol, 1984, 13 (3):191
32. Listgarten MA. Normal development, structure, physiology and repair of gingival epithelium. Oral Sci Rev, 1972, 1:3
33. Carlsson J. Bacterial metabolism in dental biofilms. Adv Dent Res, 1997, Apr, 11 (1):75
34. White DJ. Dental calculus: recent insights into occurrence, formation, prevention, removal and oral health effects of supragingival and subgingival deposits. Eur J Oral Sci, 1997, 105 (5 Pt 2):508
35. Aoba T. The effect of fluoride on apatite structure and growth. Crit Rev Oral Biol Med, 1997, 8 (2):136

第十篇

CHINESE STOMATOLOGY

口腔免疫学

主编　章锦才

作者　牛忠英　郭　伟　周曾同
　　　章锦才　凌均棨

第一章 口腔环境的免疫体系

口腔是人体消化道的起端，是一个开放的环境，时常受到外来抗原的侵扰。因此在口腔这个特殊环境，机体建立了一套既作为全身免疫体系的一部分，又具有口腔特异性的免疫体系。这一体系不仅有效地保护口腔本身，而且对预防全身感染都有重要意义。口腔环境的免疫体系主要包括理化屏障和免疫屏障两大部分，理化屏障主要由唾液中的抗菌组分（粘蛋白、乳铁蛋白、溶菌酶等）、口腔粘膜上皮和正常菌群形成的保护屏障等组成，免疫屏障包括口腔环境中的免疫细胞和免疫球蛋白（表10-1-1）。

表 10-1-1 口腔环境的免疫体系

理化屏障
唾液：粘蛋白、乳铁蛋白、过氧化物酶、溶菌酶 口腔粘膜上皮：机械防护作用、膜被颗粒通透屏障、基底膜滤过屏障 正常菌群保护屏障
免疫屏障
免疫细胞：T淋巴细胞、B淋巴细胞、朗格汉斯细胞、巨噬细胞、中性粒白细胞
免疫球蛋白：SIgA、IgG、IgM

第一节 理化屏障

一、唾 液

全唾液是指口腔大小唾液腺的分泌液和龈沟液的混合液体。整个口腔都浸于这一液体环境中，其中牙面所处环境较为特殊，在龈缘以上的牙面处于唾液环境，而龈缘以下的牙面则位于龈沟液环境。唾液和龈沟液在来源和组成上有所不同，唾液中的抗菌物质主要来自大小唾液腺，龈沟液中的免疫成分则来源于血液循环和龈组织的局部合成。

唾液中有些成分可单独行使功能，有些则需在全唾液环境中与其他成分共同起作用。

1. 粘蛋白（mucin） 粘蛋白是由颌下腺、舌下腺和小唾液腺的粘液分泌细胞产生的一种糖蛋白。依其结构和生物学特性的差异，可分为 MG_1 和 MG_2 两种类型。

唾液粘蛋白在整个口腔粘膜表面形成一防护层，具有润滑、抗干燥，防止粘膜损伤、抵御微生物的作用。位于粘膜表层的粘蛋白主要通过空间位阻效应阻止细菌、病毒、细菌毒素等对粘膜的附着，使其易受唾液流动的冲刷和吞咽被迅速排出口腔。粘蛋白阻止附着的机制有多种：①粘蛋白的低聚糖结构与组织受体相仿，能被细菌识别，诱使细菌与之结合；②粘蛋白在其末端的唾液酸的介导下，可直接与许多口腔菌结合，引起细菌凝集；③粘蛋白还能与唾液中其他大分子物质结合，增强这些物质的抗菌活性。粘蛋白与唾液 IgA 结合形成复合物，不仅可将抗体定位于易受细菌侵袭的粘膜表面，而且能增加抗体与抗原结合的能力，以此方式将细菌阻隔在粘膜之上的粘液层中，达到阻止细菌对粘膜的附着，促其排出口腔的目的。MG_1 对羟磷灰石的亲和力大于 MG_2，它参与获得性膜的形成，对牙齿起到保护作用。

2. 乳铁蛋白（lactoferrin） 乳铁蛋白由唾液腺中浆液细胞所产生，中性粒细胞在活化过程中也能释放乳铁蛋白，通过龈沟液进入口腔环境。一般认为乳铁蛋白的抗菌机制是依赖与铁离子的高亲和力，夺取细菌代谢中所需的铁，起到抗菌作用。近来发现乳铁蛋白可直接作用于细菌表面的羟基阴离子，发挥抗菌效应；铁饱和的乳铁蛋白也可通过产生羟基继续保持抗菌活性。乳铁蛋白与分泌型 IgA（SIgA）共同作用，能改变口腔链球菌的代谢。此外，乳铁蛋白在保持唾液的流体特性上也有一定作用。

3. 唾液过氧化物酶（salivary peroxidase） 过氧化物酶分布于整体口腔，从全唾液、腺体唾液、粘膜表面和牙菌斑中都可查到此酶。此酶有两个来源，一是由腮腺和颌下腺产生的唾液过氧化物酶，另一是龈沟内白细胞来源的髓过氧化物酶（myeloperoxidase）。后者在全唾液中活性有限，但在局部环境，如龈缘附近却有明显的活性。过氧化物酶在辅因子过氧化氢和硫氰酸盐离子存在下产生

次硫氰酸盐，次硫氰酸盐可使细菌代谢酶上的巯基基团氧化，从而起到杀菌作用。这两种辅助因子也存在于唾液中，它们可由唾液腺、白细胞及细菌的代谢过程中产生。大多数口腔链球菌（如变形链球菌）和乳杆菌都对过氧化物酶系统敏感，过氧化物酶系统与IgA或溶菌酶之间有着协同作用，能增强抗菌效应。

4. 溶菌酶（lysozyme） 溶菌酶广泛分布于机体的许多组织、细胞、血清及唾液、泪液等外分泌液中，但主要见于大小唾液腺导管上皮。人类溶菌酶为130个氨基酸连成的一单链，由4个二硫键连结成的球状蛋白，分子量为15kD。

5. 其他唾液成分 富组蛋白（histidin-rich proteins, HRPS）来自唾液腺，它的主要作用是抑制在钙磷过饱和的情况下形成晶体。同时还能抑制变形链球菌的生长和活力，抑制白色念珠菌的活力和繁殖。富脯多肽（proline-rich peptides, PRPS）是唾液中抑制晶体形成的又一组蛋白质，它具有改变某些微生物粘附性能的作用。富脯多肽吸附在羟磷灰石上以后，可促进粘性放线菌的粘附，这一粘附是选择性的，预示宿主可增加某一特殊的微生物系（microbiota）以达最佳共生状态。β-2微球蛋白（beta-2-microglobulin）和纤维连接蛋白（fibronectin）见于单独腺体分泌液或全唾液，能引起唾液中的细菌发生凝集。

二、口腔粘膜上皮的理化屏障作用

粘膜物理屏障包括口腔粘膜上皮的机械防护屏障，上皮内膜被颗粒的通透屏障，上皮下基底膜的滤过屏障。

1. 机械防护屏障 口腔粘膜上皮为复层鳞状上皮，细胞间借桥粒紧密相连。整个上皮层由连续分化的许多层细胞构成，表面几层的细胞为扁平状，中间为数层多角形细胞，基底层细胞呈低柱状，它能不断分裂增生，逐渐向表层推移，以补充表层衰老或损伤脱落的细胞。这一特点决定了粘膜上皮具有耐受磨损和防止异物侵入的作用。特别是表层细胞不断的脱落更新，使已粘附在细胞表面的细菌失去附着部位，继而排出口腔。口腔不同部位的上皮更新率不同，估计结合上皮的更新率约为4～6天，这一更新有利于龈沟区的自净。有些部位的上皮表面具有角化层，角化层能加强上皮对异物和损伤的抵抗力。完整的粘膜上皮是阻止异物、微生物侵入深层组织的天然生理屏障。

2. 膜被颗粒的通透屏障 在粘膜上皮内，还有一个主要由膜被颗粒（membrane coating granules）组成的通透屏障。膜被颗粒位于细胞间隙，由上皮细胞在成熟过程中分泌而来，并与细胞膜融合。在角化的口腔上皮，膜被颗粒与细胞膜连接，并伸长形成一系列平行的板状结构。在非角化的口腔上皮，膜被颗粒以一种密集的非层状中心轴的形式环绕而成。附着龈上皮缺乏膜被颗粒。用放射性标记追踪胆固醇、乙醇、水通过角化牙龈和非角化口底粘膜，可见细胞间隙是通过上皮屏障的主要通道。细胞间物质的性质决定了上皮的通透性。角化区和非角化区的膜被颗粒都能将自己的内容物排入细胞间隙，但非角化区的通透性大于角化区。口腔粘膜并非单一的分子筛，如分子量仅5,000的菊糖不能通过粘膜，而分子量高达20,000的葡聚糖却能通过粘膜，说明粘膜对物质的通透是有选择性的。口腔各区域上皮通透性不同，可能与口腔粘膜损害的分布有关。

3. 基底膜的滤过屏障 上皮下的基底膜构成了口腔粘膜的又一屏障。基底膜由致密的基板和网板组成，主要成分为Ⅳ型胶原和一些非胶原物质，具有半透膜性质，是大分子物质的滤过屏障。如正常情况抗原-抗体复合物不能通过基膜。炎症时，基底膜屏障的有效性降低，大分子物质能够通过。

口腔粘膜物理屏障由多个组织学屏障结构共同组成，屏障的有效性依赖各部结构的完整和功能正常。完整正常的粘膜屏障能有效地抵御外来异物和微生物的入侵。

三、口腔正常菌群的保护作用

口腔内正常菌群对外袭菌有强烈的拮抗作用。正常菌群可通过降低pH、降低氧化还原电势（Eh），竞争养分，占据空间位置以及产生抗菌物质等多种机制对外袭菌发挥拮抗作用，使其不能在口腔立足繁殖。如口腔血链球菌产生的H_2O_2能抑制白喉杆菌和脑膜炎球菌，乳杆菌产生的乳酸盐能抑制白色念珠菌。存在于粘膜表面的正常菌群，作

为粘膜防御机制中的一部分，对维持口腔正常的生态环境有着重要意义。

第二节　免疫屏障作用

一、免疫细胞

1. 上皮内淋巴细胞　口腔粘膜上皮内存在着淋巴细胞，它们成簇或单独分布，并能游走出入上皮。这些淋巴细胞包括辅助性T细胞（T_H）、抑制性T细胞（T_S）、细胞毒性T细胞（T_C）及B细胞。已知肠上皮内的淋巴细胞能针对抗原或有丝分裂原发生增殖反应，在腹腔炎症时，它们的数量明显增加，故认为肠上皮内淋巴细胞组成的为次级淋巴样器官（secondary lymphoid organ）。与之比较，无菌状态下动物的口腔粘膜上皮内即有淋巴细胞，且数量不因抗原刺激而增加，故此处被视为初级淋巴样器官（primary lymphoid organ），控制朗格汉斯细胞可能为其作用之一。

2. 朗格汉斯细胞　朗格汉斯细胞（Langerhans cell）是一种特殊的上皮内，由骨髓细胞衍生而来，仅存在于上皮细胞。朗格汉斯细胞在口腔中分布不均匀，角化的口腔粘膜朗格汉斯细胞较皮肤为少，角化度不同的部位其数量也不相同，硬腭和舌背则无此种细胞。朗格汉斯细胞无吞噬能力，但运动迅速，表面具有Fc受体，补体受体和MHC-Ⅱ类分子，是目前所知唯一能作为抗原递呈细胞的上皮细胞。朗格汉斯细胞在炎症时，口腔卫生差时或无菌状态动物暴露于环境中时数量增加。朗格汉斯细胞也能产生白细胞介素1（interleukin 1，IL-1），它与角化细胞（keratinocytes）产生的IL-1被称为上皮细胞来源的胸腺活化因子（epidermal cell-derived thymocyte-activating factor，ETAF）。ETAF也可见于龈沟液。IL-1是启动特异性免疫，活化T_H细胞的重要因子之一。

3. 上皮下固有层免疫细胞　在上皮下固有层，粘膜下结缔组织中存在有巨噬细胞、中性粒细胞及T、B淋巴细胞。当受到抗原刺激后，巨噬细胞和朗格汉斯细胞将处理的抗原信息连同MHC-Ⅱ分子信息一道递呈给T_H细胞，并产生IL-1，促使T_H细胞活化。在T_H细胞的辅助下，T、B细胞经一系列的活化、增生、分化，最后，浆细胞产生抗体，发挥体液免疫效应；致敏T细胞则通过直接杀伤和产生淋巴因子发挥细胞免疫效应。各类吞噬细胞在淋巴因子作用下，在特异性免疫过程中发挥更强的非特异杀伤性作用。各种免疫细胞协同作用，构成了口腔防御的细胞屏障。

4. 龈沟液中的免疫细胞　中性粒细胞是龈沟液中主要的吞噬细胞，在正常情况下占龈沟液中细胞成分的90%以上。它们自结缔组织下毛细血管网通过结合上皮进入龈沟液。炎症时，由于细菌及其产物和补体活化片段的吸引作用，中性粒细胞加速游走进入龈沟液发挥吞噬杀菌作用。其吞噬杀菌作用可通过细胞表面的Fc受体和补体受体，在抗体和补体的调理作用下得到加强。在有氧条件下，中性粒细胞通过髓过氧化物酶（myeloperoxiase，MPO）系统和呼吸爆发产生的一组强杀菌物质杀灭病原微生物。MPO系统由MPO、H_2O_2和氯化物等卤族元素组成，此系统有强的杀死细菌、真菌、病毒的作用。呼吸爆发（respiratory burst）是细胞在吞入病原体后，激发胞内氧化酶，摄取大量氧，代谢极为旺盛，产生出一组强杀菌物质（H_2O_2、超氧阴离子、单态氧、游离羟基等）的剧烈生物氧化现象。这组杀菌物质也被释放入龈沟。在厌氧条件下，中性粒细胞主要靠非依氧杀菌系统杀灭病原微生物。此系统以乳铁蛋白、溶菌酶、弹性蛋白酶、核组蛋白和吞噬溶酶体内酸性产物为基础发挥作用。弹性蛋白酶与溶菌酶作用相似，能破坏某些细菌细胞壁的肽聚糖。核组蛋白是宿主细胞死亡、自溶后释放到周围组织中，具有直接抗菌作用。吞噬过程中因糖酵解产生的乳酸，有显著的杀菌功能。吞噬细胞在吞噬过程中，溶酶体释放出多种酶，有时也能造成组织损伤。

单核吞噬细胞是指血液中的单核细胞（monocyte）和组织中的巨噬细胞（macrophage），占龈沟液中免疫细胞的2%～3%，能吞噬和消化多种病原微生物，各种异物及处理衰老损伤的细胞。单核细胞发育成为巨噬细胞后，MPO不再出现，其杀菌主要靠H_2O_2、乳酸等。巨噬细胞是一种抗原递呈细胞，它在吞噬摄取抗原后，将抗原信息加以处理，传递给淋巴细胞，并分泌IL-1，调节淋巴细胞的活性，帮助特异性免疫的建立。巨噬细胞在杀菌过程中，也能释放出一些酶类，引起组织损伤。

中性细胞、巨噬细胞都是非特异免疫成分，非特异地吞噬、杀伤所有外来异物。但在特异性免疫中，受淋巴因子活化，能发挥更强的非特异性杀伤作用。

淋巴细胞在龈沟液中占细胞总数的1%～2%。外周血中T细胞多于B细胞，而龈沟液中B细胞多于T细胞。T、B细胞为免疫活性细胞，在接受抗原刺激后，转化为淋巴母细胞，再经增殖、分化成为效应细胞。T细胞介导细胞免疫，B细胞产生抗体介导体液免疫。

二、免疫球蛋白

1. 口腔粘膜上皮中的免疫球蛋白　口腔粘膜上皮中存在的免疫球蛋白主要是IgG和IgA，它们构成上皮内的免疫球蛋白屏障。免疫球蛋白以游离或结合的形式存在于上皮内，多分布在上皮的外1/3和内2/3结合处。离体组织游离的免疫球蛋白可被长时间的冲洗而洗脱，结合型的免疫球蛋白则不被洗脱。抗体可与入侵的抗原结合。形成抗原-抗体复合物，激活补体引起一系列免疫效应。也可通过Fc受体结合于吞噬细胞表面，发挥调理作用，促进吞噬细胞对抗原的清除。IgA在排除抗原的过程中，不引起宿主发生其他反应，而IgG则引起炎症反应。正常情况下，上皮内没有IgM，炎症时，上皮内可出现IgM，此预示基底膜屏障受到损伤。

2. 唾液中的免疫球蛋白

(1) 分泌型IgA (SIgA)：IgA有血清型和分泌型两种类型。血清中的IgA称血清型IgA，主要以单体形式存在，其量占总IgA的85%左右。存在于唾液、泪液、初乳、胃肠等分泌液中的IgA称为分泌型IgA (SIgA)。SIgA是人体局部抗感染的一个重要因素，它防护着数百平方米与外界相通的粘膜表面，故有局部抗体之称。

SIgA主要以二聚体的形式存在，二聚体是由两个单体IgA分子经连接链（joining chain，J链）以共价键方式由二硫键连接后，再与分泌片(secretory piece，SP）结合而成。SP以共价键与IgA的一条重链结合，以非共价键与其轻链和J链结合。SP是由粘膜上皮产生的糖肽，它能帮助IgA通过粘膜组织分泌到粘膜表面，并能抵抗分泌液中的水解酶，有稳定IgA的作用。IgA有两个亚类，IgA_1在血清中为主，IgA_2在分泌液中居多，也有报道在分泌液中IgA_1和IgA_2约各占一半。有些病原菌能产生特异的IgA_1蛋白酶，破坏IgA_1。还有些细菌能产生一些蛋白酶作用于免疫球蛋白的不同位点，如龈上菌斑中的常见菌血链球菌、轻链球菌产生的蛋白酶可作用于免疫球蛋白脯氨酸和苏氨酸间的连接，使之降解。SIgA抗降解的能力较龈沟液中的IgG强，这主要是J链和SP的稳定作用，此外SIgA还能使一些这类蛋白酶失活。

SIgA由局部粘膜固有层中浆细胞合成，而这些抗体产生细胞最初来自肠道相关淋巴组织（gut-associated lymphoid tissue，GALT），如肠粘膜下的Peyer结。Peyer结的圆顶区有一层专化的微褶上皮细胞（M细胞）覆盖，M细胞捕捉由吞咽进入的抗原物质，将其输入Peyer结，在Peyer结，抗原经巨噬细胞处理后，被传递给T细胞。T细胞接到抗原信息，并在巨噬细胞产生的IL-1的作用下活化，活化后的T细胞可产生白细胞介素5 (IL-5)，IL-5再作用于IgA型B细胞使之分化为产生IgA的浆细胞。受抗原刺激后，产生IgA的淋巴母细胞离开Peyer结，经淋巴管进入血循环，最后定居于多个分泌组织内，如腮腺。在分泌组织内，它们再分化成浆细胞或记忆细胞。

在各唾液腺分泌的抗体中，以SIgA最多（表10-1-2)，其浓度随唾液流率的改变而变化。静止条件下浓度最高，当受到刺激唾液流速增加时，虽然在一定时间内总量增高，但浓度却降低。唾液腺每天产生的IgA水平高于泪液的50～60倍，高于鼻咽部2倍，低于小肠20～40倍。

与其他免疫球蛋白不同，SIgA无杀菌作用，不能激活补体（但在聚合情况下可通过旁路途径激活补体)，也缺乏直接调理作用。SIgA的主要功能是：对病毒的中和作用；抑制微生物对上皮细胞、牙面以及菌斑的粘附作用；大分子物质的免疫排斥作用。SIgA有四个抗原结合部位，能有效地结合抗原物质，且其结合有特异性，所以SIgA是粘膜局部抗感染的重要成分。SIgA与粘蛋白协同作用能更有效地将细菌阻隔在粘膜表面，有利于细菌的清除。SIgA还有抑制细菌酶的作用，它能抑制变形链球菌葡糖基转移酶的活性，使葡聚糖合成减少，从而控制菌斑形成。这一抑制作用还能影响菌斑的扩散特性，使细菌产的酸更容易扩散出来。由

于 SIgA 能抑制细菌的酶，所以也能干扰细菌的代谢。

表 10-1-2　唾液中免疫球蛋白浓度（μg/ml）

分泌液	IgA	IgG	IgM	IgG/IgA	IgM/IgA
大唾液腺（腮腺）*	69.4	0.6	0.4	0.009	0.006
小唾液腺(唇下)*	99.4	5.1	<0.1	0.051	0.001
(腭)*	82.9	10.3	4.1	0.124	0.049
全唾液	192.5	8.9	3.8	0.040	0.020

* 枸橼酸刺激

SIgA 不能通过胎盘，新生婴儿体内无此抗体，但可从母乳中获得。婴儿出生后 4～6 个月才开始合成 IgA，到青少年期达成人水平。新生儿早期易患呼吸道和胃肠道感染，与这种抗体合成功能不成熟有关。当 SIgA 合成障碍时，可引起肠道菌群失调，发生脂肪泻和消化道吸收障碍。

（2）IgM：唾液 IgM 由腺体组织局部合成。各唾液腺分泌的 IgM 含量相当少（表 10-1-2），相比之下，腭部小唾液腺产生 IgM 最多。唾液 IgM 主要以五聚体形式存在。与 SIgA 一样，IgM 的聚合也有分泌片的参与，所不同的是分泌片与 IgM 的结合不具共价键，仅为非共价键。因此游离的分泌片的量与 IgM 在腺体分泌液中热力学的稳定性有关。

唾液 IgM 在 SIgA 不足时有着突出的作用，即 IgM 的代偿作用。在人类 IgM 是胎儿最早合成的免疫球蛋白，大约在胚胎期第 20 周即能合成。初出生时，IgA 合成能力低下，此时，IgM 已能针对环境中的抗原起作用。在选择性 IgA 免疫缺陷的情况下，也是由局部产生的 IgM 代偿其功能，起到局部免疫的保护作用。致龋试验显示，IgA 缺乏，但有 IgM 代偿者，不易发生龋齿。而 IgA 和 IgM 都缺乏者，则易形成龋齿。IgM 还有调理作用和补体介导的溶菌作用，但由于唾液中补体含量少，限制了 IgM 这一活性的发挥。

（3）IgG：唾液腺分泌的 IgG 很少（表 10-1-2），全唾液中的大部分 IgG 来自龈沟液。腮腺组织内产生 IgG 和产生 IgM 的淋巴细胞数目几乎相等，但腮腺分泌液中的 IgG 与 IgM 之比却远比血清中二者之比为低，因此认为 IgG 是被动转运到唾液中的。小唾液腺的分泌液中 IgG 含量较大唾液腺的为高，这可能是由于损伤导致炎症，引起 IgG 产生细胞的渗出所致。另外，抗原的存在可改变组织中浆细胞的同种型（isotype）分布，小唾液腺导管短，细菌可侵入其内，细菌的抗原可影响小腺体内淋巴细胞的特性。

3. 龈沟液中的免疫球蛋白　龈沟液中主要的免疫球蛋白是 IgG，健康成人龈沟液中 IgG 浓度低于血清中的浓度，但其含量在不同个体有很大差别。当牙周病时，龈沟中的 IgG 可高于血清。在同一口腔的不同部位，IgG 的含量可出现数倍之差，这一现象在牙周病时十分突出，但也可见于正常口腔。

IgA 和 IgM 也见于龈沟液，但它们的浓度远比 IgG 低。龈沟液中可查得许多与牙周病有关细菌的抗体活性，如牙龈卟啉单胞菌（porphyromonas gingivalis，P.g）、放线共生放线杆菌（actinobacillus actinomycetemcomitans，A.a）、变形链球菌和粘性放线菌等。血清中针对某些菌斑微生物的抗体水平增高，也预示着龈沟液中针对同一抗原的抗体水平增高。这些抗体引起抗体介导的特异性免疫，主要免疫效应表现为：抗毒素抗体对毒素的中和作用；抗原抗体复合物激活补体引起一系列效应；免疫调理和促进对靶细胞的杀伤等。

龈沟液中存在许多补体成分，健康牙周可测得 C_3 和 C_4。炎症时，C_3、C_4 减少，出现活化的补体片段 C_{3a}、C_{3b}和 C_{3a}，提示龈沟中发生了补体的活化。当去除菌斑、控制炎症后，补体活化成分随之减少。

龈沟中存在抗原-抗体复合物以及细菌的代谢产物如内毒素，前者是激活补体传统途径的主要激活物，后者是激活补体旁路途径的激活物，因此龈

沟液中补体可通过两条途径被激活．激活后的补体片段可发挥多种生物学活性：①溶菌杀菌；②调理作用，增强吞噬细胞的吞噬功能；③中和病毒；④增加血管通透性，促进抗体进入龈沟液；⑤吸引中性白细胞和单核细胞进入龈沟液。但补体在杀菌过程中也可造成组织损伤。

（章锦才）

第二章　龋病免疫学

龋病是一种细菌感染性疾病，变形链球菌属与人类龋病密切相关，其中以变形链球菌和远缘链球菌为最重要的致龋细菌。免疫学是研究抗原性异物、免疫应答规律以及免疫应答产物与抗原反应的理论和技术的一门科学。免疫的现代概念可以概括地指机体识别和排除抗原性异物的功能，即机体区分与异己的功能。细菌等传染因子是抗原性异物中的一类。龋病与其他细菌感染性疾病的相同之处在于一方面依赖于细菌的侵袭，另一方面宿主发挥防御作用，通过对抗原性异物的识别和清除，保持相对的自身稳定。然而，龋病的细菌侵袭和宿主防御都更为复杂，往往不能仅因发现某种特定的致病微生物的存在而认为受到细菌的感染。同样，尽管变形链球菌属已被确认是人类龋病的重要病原菌，龋病仍可能在没有它们存在的情况下继续发展。因此，致病菌的数量、微生态环境牙菌斑的体积及细菌组成都是致龋的重要因素。同时，食用糖的种类直接影响变形链球菌和其他菌斑细菌的产酸量及致龋力。宿主的防龋能力除了产生非特异性免疫和特异性免疫外，还包括口腔环境的缓冲能力、釉质的理化性质和界面、菌斑中嗜酸菌等因素。

第一节　免疫系统和龋病

一、免疫系统和免疫应答

免疫系统控制产生机体的免疫功能，是执行体液免疫和细胞免疫的机构。免疫系统由免疫器官、免疫细胞和免疫分子组成。免疫器官包括胸腺、骨髓、腔上囊等中枢免疫器官和淋巴结、脾等，免疫细胞有T细胞、B细胞、K细胞、NK细胞、单核细胞和粒细胞，免疫分子为抗体和补体系统。与龋病研究关系密切的是，由免疫细胞、免疫分子（抗体）参加的免疫应答和抗感染免疫，以及免疫学防治。

正常免疫应答过程从抗原刺激作用开始，机体的抗原特异性淋巴细胞被诱导活化，识别抗原后，发生一系列变化，产生抗体、淋巴因子等效应分子和毒性T细胞等效应细胞，并表现出一定的效应。这是一个复杂的过程，由单核吞噬细胞系统和淋巴细胞系统协同完成，并根据介导效应的主要免疫细胞分为B细胞介导或抗体介导的体液免疫和T细胞介导的细胞免疫。

二、粘膜免疫系统

机体的免疫防龋体系包括全身免疫系统和局部免疫系统。两个系统之间存在明显的差异，全身免疫系统所产生的抗体主要在机体内，以血清IgG为主。粘膜免疫系统的抗体则主要存在于机体腔肠表面的外分泌液，以分泌型IgA（SIgA）为主。在龋病的免疫学预防中，粘膜免疫系统越来越受到重视。

机体的淋巴组织在免疫应答中因功能上的联系，共同构成粘膜淋巴网络，形成共同粘膜免疫系统。经口途径进入的抗原与肠道相关淋巴组织（gut-associated lymphoid tissue，GALT）如小肠粘膜下淋巴结Peyer结接触，可以诱发远处粘膜表面包括口腔粘膜表面的SIgA应答。致敏淋巴细胞被肠粘膜下淋巴结吸收的抗原所激活而发生转移，经肠淋巴管、肠系膜淋巴结和胸导管进入全身循环，这些肠源性淋巴细胞游走到效应部位包括唾液腺的粘膜组织，发育成为合成IgA的浆细胞，分泌特异性抗体。粘膜免疫系统是预防微生物引起感染疾病的一个重要生理基础，SIgA是粘膜免疫应答中最重要的免疫分子，由于共同粘膜免疫系统的存在，在口服变形链球菌后，实验动物唾液，眼泪和乳汁等体内所有外分泌液中都可能查到SIgA，有效地提高了机体对变形链球菌抗原的免疫反应性及对龋病的防御能力。

三、抗　　体

抗体是免疫应答的重要产物，具有免疫功能，主要存在于体液中。抗体介导的免疫称为体液免疫。体液免疫主要指机体B细胞（和其他细胞协

同作用）在抗原刺激下，分化增殖为浆细胞，分成各类免疫球蛋白的特异性免疫应答过程，亦称为抗体介导免疫或B细胞介导免疫。在体液免疫中起主要作用的免疫球蛋白是IgG和IgM，而IgA、IgD和IgE各具有特殊的局部作用。由于在胎儿期，子宫内的胎儿经胎盘可自母体获得抗链球菌IgG等抗体，新生儿IgG含量最高，出生后3个月开始自己合成。当母体内淋巴细胞被变形链球菌致敏，则新生儿淋巴细胞亦可能被致敏。婴儿可从母体感染变形链球菌，变形链球菌刺激肠道相关淋巴组织产生抗变形链球菌抗体，唾液中IgA可直接影响变形链球菌附着和聚集，血清IgM或IgG经龈沟液到达口腔，龈沟液中的抗体成分对口腔及牙面细菌的定居有调节作用，主要影响内源性变形链球菌的粘附和聚集。

四、抗　　原

抗原是指能与相应克隆的淋巴细胞上独特的抗原受体特异性结合，诱导淋巴细胞产生免疫应答的物质。抗原能与免疫应答产物和致敏淋巴细胞发生特异性反应。变形链球菌是龋病的重要致病菌，与人类龋病相关的细菌还有粘性放线菌和乳杆菌等，这些细菌作为龋病免疫的抗原，能够引起机体产生相应的抗体。细菌均为多种抗原组成的复合体，它们的细胞壁、菌体、鞭毛等不同结构分别由不同抗原成分组成，而每一具体结构（如细胞壁）又由多种抗原组成。变形链球菌的细菌壁主要由多糖、肽聚糖、磷壁酸和表面蛋白的组成，胞壁多糖的特异性决定了菌株的抗原性。细胞壁表面蛋白具有免疫抗原性，目前已鉴定葡糖基转移酶（glucosyltransferase，GTase），表面蛋白抗原Ⅰ、Ⅱ、Ⅰ/Ⅱ、Ⅲ等。病原菌的各种成分中，只有一小部分能够使抗体产生保护性免疫力，即只有那些既有致病作用，又有良好抗原性的成分才能使机体产生抗感染免疫，其他成分不能刺激抗体产生有效保护作用。研制预防接种制剂，首先要从微生物中分离提取免疫有效成分，这是研制防龋疫苗，以及利用分子生物学方法研制基因工程重组防龋疫苗的基础。变形链球菌主要表面蛋白抗原AgⅠ/Ⅱ、PAc或SpaA以及葡糖基转移酶等抗原成分已用于主动免疫防龋研究。

第二节　龋病的抗感染免疫

龋病的抗感染免疫包括非特异性免疫和特异性免疫。非特异性免疫是在种系发育过程中形成、经遗传而获得的先天性免疫。特异性免疫是个体在生活过程中，因受病原微生物感染或接种疫苗而获得。龋病的抗感染免疫以抗细菌免疫为重点。

一、龋病的非特异性免疫

龋病的非特异性免疫与口腔解剖学、组织学特征和口腔微生态环境有关。口腔粘膜和牙体组织的屏障结构，血液中的吞噬细胞及体液和组织中的抗微生物物质都可能产生抑菌、杀菌或溶菌等作用，影响龋病的发生。

1. 牙和唾液的机械阻挡作用　发育良好的牙，完整的牙面是阻止微生物进入的第一道防线，牙和牙弓形态、牙排列正常，不易形成滞留区则一般不发生龋齿。釉质表面层含有氟、氯、锌、铅和铁等较多的矿物质，矿化好的牙不易患龋，再矿化形成可以增强釉质表层的抗龋能力。

口腔唾液的分泌量为0.7～1.5L/d，唾液的流动和冲刷，可排除外来细菌。当分泌功能障碍或受阻时，唾液分泌量降低可能诱发龋病。如患有Sjögren综合征或患颌面部肿瘤接受放射治疗后，由于唾液缺乏且未注意口腔卫生，致使多数牙齿在短期内同时患龋。

唾液中钙、磷酸盐和其他无机离子等无机成分使唾液能维持牙组织的完整性，促进再矿化。唾液中的重碳酸盐使唾液具有缓冲能力，这种对口腔产酸细菌的缓冲作用有助于产生抗龋效应。

唾液中蛋白质有机成分包括富脯蛋白（proline-rich proteins）、富组蛋白（histidine-rich proteins）、富酪蛋白（seatherin）和粘蛋白（mucin）等，能够参与获得性膜的形成，防止细菌代谢产物向釉质扩散，降低有机酸对釉质的酸蚀，起到抗龋作用。对羟磷灰石有高度亲和力，以保持牙面的完整性。这些蛋白质在整个口腔粘膜表面形成一防护屏障，具有润滑、抗干燥、防止粘膜损伤、抵御细菌的作用。

2. 唾液的抗菌作用　牙的龈缘以上部分处于全唾液环境中，唾液中的抗菌物质来自大小唾液

腺，参与龋病的唾液屏障功能。

（1）溶菌酶（lysozyme）：存在于人体唾液、龈沟液以及其他外分泌液中，溶菌酶能够作用于细菌的细胞壁，水解其肽聚糖中N-乙酰胞壁酸与N-乙酰葡糖胺之间的β-1、4糖苷链而溶菌。溶菌酶还可与唾液中其他抗菌物质发挥协同作用。然而，溶菌酶对口腔细菌作用较弱，体外对变形链球菌溶菌必须加大溶菌酶用量。而H_2O_2、IgA、过氧化物酶及某些补体成分能增强溶菌酶的抗菌能力。

（2）乳铁蛋白（lactoferrin）：乳铁蛋白是一种糖蛋白，口腔环境中的乳铁蛋白多由唾液腺中浆液细胞产生，乳铁蛋白对铁离子有高亲和力，能够结合细菌代谢中所需的铁，从而抑制细菌生长。乳铁蛋白对变形链球菌、唾液链球菌、轻型链球菌及白色念珠菌等口腔细菌均有杀菌作用。

（3）唾液过氧化物酶（salivary peroxidase）：唾液过氧化物酶由腮腺和颌下腺产生，分布于口腔唾液、粘膜表面和牙菌斑，龈缘附近尚有龈沟内白细胞来源的髓过氧化物酶。唾液过氧化物酶在过氧化氢存在下，催化硫氰酸盐离子产生二氰化硫、氰亚磺酸、氰磺酸等强氧化剂，阻断细菌已糖激酶、6-磷酸葡萄糖脱氢酶等代谢通路，抑制细菌生长。变形链球菌等多种口腔细菌均对过氧化物酶系统敏感。过氧化物酶系统与IgA和溶菌酶之间的协同作用能增强抗菌效应。

（4）粘蛋白（mucin）：粘蛋白是一种糖蛋白，由唾液腺的粘液分泌细胞产生，包括高分子量粘蛋白MG_1和低分子量粘蛋白MG_2两种类型。MG_2能与链球菌结合，使细菌凝集，还能与唾液中其他大分子物质结合，增强其抗菌活性。

（5）富组蛋白（histidine-rich proteins）：唾液富组蛋白主要来自腮腺，具有明显的抑菌作用，可以抑制变形链球菌和白色念珠菌的生长和增殖，组氨酸分子中的唾液酸本身还具有缓冲pH值的作用，可以中和致龋细菌产生的酸，达到抗龋效果。

3. 正常菌群的拮抗作用　口腔内有50种以上不同种属的细菌定植，这些天然菌群，与宿主之间保持着相对平衡状态而生存。天然菌群通过阻止或限制外来微生物及毒力较强细菌的定植与繁殖，刺激机体产生天然抗体而起到对机体的有益作用。龋病过程中细菌的活动较为复杂，牙菌斑是细菌代谢活动的场所，菌斑中细菌组成随不同个体、时间和部位而种类不同，各种细菌之间的相互作用影响牙菌微环境和致龋性。菌斑中细菌存在共生与拮抗的关系，一些细菌相互依存，另一些细菌互相拮抗，如血链球菌产生的H_2O_2能抑制乳杆菌和放线菌的生长，变形链球菌属产生的细菌素能拮抗血链球菌和粘性放线菌等。动物实验结果证实，口腔中存在天然菌群，外源性细菌定植很困难。变形链球菌具有与口腔中其他天然菌群竞争附着于牙面的特性，内分泌异常、X线照射或患有严重全身性疾病的患者，常因为口腔菌群平衡破坏，致龋细菌活跃而发生龋病。

二、龋病的特异性免疫

特异性免疫是后天获得的，具有针对某种病原微生物的特异性。特异性免疫包括体液免疫和细胞免疫。细胞免疫主要针对细胞内寄生的病原微生物，而体液免疫是对细胞外生长的细菌起作用，龋病的特异性免疫一般以体液免疫为主。

1. 体液免疫的作用

（1）婴幼儿的免疫保护：人类自动获得的特异性免疫维护时间较久，可长达数月、数年；被动获得的特异性免疫仅能维持数周，婴儿获自母体的特异性免疫力亦仅维持数月。胎儿在子宫内经胎盘从母体获得抗链球菌抗体IgG，因此出生后的婴体内存在抗体，但一般出生后3～6个月内即被清除。研究发现母体内淋巴细胞被变形链球菌致敏，则新生儿的淋巴细胞也是致敏的。由于婴儿与母体密切接触，婴儿可由母体唾液接触大量变形链球菌，并产生抗变形链球菌抗体，这些抗体可能阻止链球菌在乳牙的聚集。唾液IgA可能直接影响链球菌附着，血清IgM和IgG则从牙萌出的部位进入龈沟液。然而婴幼儿的免疫保护期较短，其免疫保护力度甚微，因此，儿童时期的龋患率较高。

（2）体液免疫的防龋作用：唾液中的变形链球菌被吞噬后可通过肠道相关淋巴组织诱导免疫反应，致敏的淋巴细胞可在唾液腺产生IgA抗体进入唾液。一些研究将龋病的发生与血清、唾液或牙菌斑中抗变形链球菌和远缘链球菌抗体水平的关系进行比较，以了解免疫系统对龋病的防御作用。结果提示：①个体抗体水平高而龋病低发；②个体抗体水平高而龋病高发；③抗体水平与龋病发生无相关性。这些研究结果之间存在明显的差异。表明在

某一时间随机所测得的抗体水平不能反映机体长期产生的对龋病的免疫性防护，这种抗体水平只代表近期免疫系统对细菌抗原反应的结果，包括对其他细菌成分的交叉反应性抗原应答的结果。而且，这些抗体的浓度每天都有大幅度的波动，有些还是与变形链球菌致龋性完全无关的抗原的抗体。抗变形链球菌抗体水平在某些个体可能有防龋作用，是因为这极少数人可能携带免疫相关基因（immune associated gene），因此，对变形链球菌产生有效免疫反应。而大多数情况下，抗变形链球菌抗体的提高并不代表机体对龋产生了防御性反应，只能反映变形链球菌感染的频率以及作为细菌聚集增加的间接指标。人类可以产生抗变形链球菌的体液免疫和细胞免疫反应，然而，这种建立在自然免疫条件下的免疫防御不足以阻止龋病的发生。龋病不能产生获得性免疫与龋病发生的多因素有关，由于口腔卫生状况、食糖种类、菌斑中的致龋细菌的数量和氟元素等因素的差异，造成龋病的自然免疫效果不佳。因此通过人工免疫方法增强机体免疫防龋的能力，以变形链球菌各种抗原成分作为疫苗进行主动免疫防龋将提高机体对龋病的抗感染免疫活性。

（3）唾液中的免疫球蛋白：机体可针对病原微生物的多种抗原成分产生多种相应的抗体。许多研究显示抗变形链球菌抗体水平增高，不论 SIgA 或 IgG 都能提高口腔排除变形链球菌的能力并抑制其致龋活性（表 10-2-1）。在口腔保持功能完整性的免疫球蛋白能与口腔细菌上各种抗原决定簇结合，阻断细菌表面的外源凝集素，使细菌不能与口腔表面相互作用，诱导细菌间的凝集，干扰细菌的胞连作用或葡糖基转移酶作用。患有牙龈炎或牙周炎的个体，其牙周组织的炎症将导致血清蛋白的 IgG、IgM、补体因子等进入口腔，可能影响口腔中尤其是牙齿附近免疫球蛋白的组成。牙表面直接暴露牙龈沟液中，牙菌斑不但与唾液中的免疫球蛋白接触，还与龈沟液中的血清免疫球蛋白接触。因此认为血清 IgG 具有调控口腔中的细菌形成菌斑的聚集作用。IgG 免疫复合物能激活补体，并作为调理因子促进对细菌吞噬和杀伤作用。致龋实验显示，IgA 缺乏时有 IgM 代偿者不易发生龋齿；而 IgA 和 IgM 缺乏却易形成龋齿。IgM 亦有调理作用和补体介导的溶菌作用。然而，在各唾液腺分泌的抗体中，以分泌型 IgA（SIgA）量最多，是口腔局部抗感染的重要因素。

表 10-2-1 关于 IgA 和 IgG 应答的牙面保护作用

IgA 应答	IgG 应答
1. 抑制细菌粘附，通过	1. 抑制细菌粘附，通过
① 阻断细菌凝集素	① 阻断细菌凝集素
② 降低细菌的疏水性	② 细菌的聚集作用
③ SIgA-糖蛋白的相互反应使细菌聚集	2. 抑制细菌酶的作用
2. 抑制细菌酶	3. 细菌的调理作用
3. 牙龈的抗炎症活性	4. 诱导龈组织炎症反应并引起表面通透性增加

（4）分泌型 SIgA：唾液中占优势的免疫球蛋白是 IgA，SIgA 是唯一被主动分泌至口腔中的免疫球蛋白。IgA 包括血清型 IgA 和分泌型 SIgA。血清型 IgA 以单体形式存在，而唾液及其他外分泌液中的 IgA 以二聚合体形式存在，二聚体是由二个单体 IgA 分子经连接链（J 链）以共价键方式由二硫键连接，与分泌片结合组成。分泌型 IgA 分别由两种细胞产生，J 链和二聚体 IgA 由大小涎腺内的浆细胞分泌；在二聚体 IgA 通过分泌性上皮细胞进入腮腺管腔的转运过程中，共价结合分泌片。分泌片除了作为免疫球蛋白的分子通过分泌性上皮时主动转运的工具，还赋予 SIgA 一个重要的功能，即由于分泌片的作用，SIgA 较血清 IgG、IgA 和 IgM 更能抵抗蛋白的水解酶的降解作用。这种相对较强的抵抗力使 SIgA 比血清中的免疫球蛋白更能适应口腔及其他粘膜表面富含水解酶环境。

IgA 有 IgA_1 和 IgA_2 两个亚类，在血清 IgA 中 IgA_1 占 80%～90%，而在外分泌物中 IgA_1 的比例因粘膜部位不同而异。在鼻腔粘膜 IgA_1 占 SIgA 的 90%以上，在下消化道 IgA_2 却占主导地位（50%～60%）。唾液中 SIgA 中 IgA_1 通常占 65%～75%，但有明显个体差异。区分两种 IgA 的重要性在于 IgA_1 对 IgA_1 蛋白酶敏感，IgA_1 蛋白酶由口腔链球菌、轻型链球菌和血链球菌等菌斑细菌形成，产黑色素 G^- 杆菌和二氧化碳噬纤维菌亦能合成类似作用的酶类。IgA_1 蛋白酶等酶类可将 IgA_1 重链绞链区水解并使 IgA_1 失去正常的抗体功能，分泌片不能保护 IgA_1 对抗 IgA_1 蛋白酶的作用。IgA_1 蛋白酶水解 $SIgA_1$ 之后，许多菌斑细菌仅被 Fab 片段所包绕。这些 Fab 片段是无功能的，因而 IgA_1 水解对

局部免疫系统作用的生物学意义和影响尚未定论。

SIgA的主要功能是抑制细菌对牙面、牙菌斑以及上皮细胞的粘附作用。SIgA与粘蛋白的协同作用能有效地将细菌隔离于粘膜表面，有利于细菌的清除。SIgA还能抑制变形链球菌葡糖基转移酶的活性，使葡聚糖合成减少，从而影响菌斑形成。

2. 细胞免疫的作用　细胞免疫主要包括两方面作用：①CD_4（T_H）细胞释放出可溶性介质（淋巴因子），通过巨噬细胞等发挥免疫效应；②CD_8（T_C/T_S）细胞对靶细胞的直接杀伤效应。

细胞免疫在龋病过程中有一定的作用，有关细胞免疫反应与龋病关系的报告指出，变形链球菌可以刺激人类淋巴细胞增殖并释放细胞因子（cytokine），如巨噬细胞移动抑制因子等。

第三节　龋病的免疫预防

机体在受到病原体抗原刺激后产生免疫应答，生成特异性抗体和致敏淋巴细胞以及细胞因子使机体对相应病原体的免疫力增强。根据这一原理，可采用人工免疫的方法使机体产生或加强免疫力，以达到防治疾病的目的。

一、人类龋病免疫

防龋疫苗尚未用于人类龋病的免疫预防。动物实验已显示防龋疫苗的免疫学作用，然而，由于龋病仅给人类带来痛苦或不适，影响生活质量，并不危及生命。因此，用于预防龋病的疫苗只有在确认完全安全并无毒副作用才能为人类所接受。

全身免疫途径预防龋病的安全性受到质疑。这种免疫在人类有诱发自身免疫疾病的可能，另外还可能产生组织中IgG应答的炎症反应，当炎症发生于粘膜组织时，可能导致粘膜对抗原通透性增高。在龈组织中形成对变形链球菌短暂的免疫应答，可能破坏牙龈对菌斑抗原的天然屏障。

口服免疫途径从理论上认为更具有安全性，受试者服用含有变形链球菌的胶囊后的免疫应答表现为唾液和乳液等分泌液中抗体增高，排除了自身免疫性疾病的可能，且IgA不诱发炎症。但是口服疫苗后的免疫应答较弱且持续时间较短，粘膜免疫系统对死疫苗或属共生的微生物几无应答。目前提高粘膜免疫系统对变形链球菌的免疫应答的研究正在进行并已取得进展。如抗原和佐剂等维持特异性免疫刺激物联合使用以增加和延长免疫应答反应；抗原Ⅰ/Ⅱ和无毒霍乱毒素亚单位混合口服或鼻内免疫的动物免疫中获得明显的唾液SIgA应答；以乳酸杆菌或鼠伤寒沙门菌作为变形链球菌相关基因的载体，传递免疫原至肠相关淋巴结；用脂质体和可生物降解的中心体混合作为肠外免疫亦可获得显著并持久的SIgA免疫应答。动物实验的成功，近期粘膜免疫学的进展和诱导粘膜免疫应答的新技术，增加了构建安全有效的变形链球菌疫苗的可能性和可行性，在龋病发病率较高而口腔医务工作者不足的地区，防龋疫苗仍将成为预防龋病的重要方法。

二、防龋疫苗的人工自动免疫研究

目前认为免疫学防治是控制龋病的有效手段，应用免疫制剂或免疫调节药物调整机体的免疫功能，对龋病进行预防和治疗，是近年来龋病研究的热点。

人工自动免疫（artificial active immunization）是用人工接种的方法给机体输入抗原性物质，刺激机体免疫系统产生免疫应答，从而提高抗病能力。人工自动免疫的特点是作用缓慢，常需1～4周诱导期，但免疫力较持久，从半年至数年不等，随疫苗种类而异，主要用途是传染病的特异性预防。用于人工自动免疫的制剂大部分用病原微生物制成，称为疫（菌）苗。亦可用细菌外毒素脱毒后制成类毒素。

疫苗的研究类型包括：灭活死疫苗、减毒活疫苗、亚单位疫苗、基因工程重组疫苗、多肽疫苗、核酸疫苗和抗独特型抗体疫苗等。前三种疫苗研究方向是沿用传统的疫苗制备技术；后四种方向则是采取分子生物学、分子免疫学等领域所建立的新方法。利用变形链球菌分子微生物和免疫学新进展进行的主动和被动免疫研究，包括变形链球菌蛋白抗原的克隆和序列分析，重组和合成疫苗的应用以及单克隆抗体等，研究的焦点集中于两种候选疫苗，变形链球菌细胞表面抗原Ⅰ/Ⅱ和葡糖基转移酶蛋白抗原。这些疫苗已用于动物实验及自愿受试者，而大面积在人群中展开还需进一步研究。

1. 灭活死疫苗　收集经培养增殖的标准微生物株，用物理方法或化学失活剂将其杀死或灭活后

制成的预防制剂称死疫苗。这种疫苗的感染性已破坏，在体内不能增殖，却保留一定的免疫原性，其免疫效果较活疫苗差，且不持久，常需每年增强免疫接种一次，以延长免疫力，但简单易行，较为安全。

用变形链球菌全细胞+福氏佐剂免疫鼠，可使光滑面龋减少。对37只饲以人类高碳水化合物（15%蔗糖）饮食的恒河猴中，观察变形链球菌加热灭活全细胞疫苗+不完全福氏佐剂免疫33个月的防龋效果，发现光滑面龋和沟裂龋均明显下降。

2. 活疫苗　用人工定向变异的方法，从自然界筛选出来的毒力高度减弱或基本无毒的活的微生物制成的预防制剂称活疫苗，亦称减毒活疫苗。接种活疫苗更接近于自然感染，因此可以激发机体对相应病原微生物产生更强的免疫力。因为活疫苗接种后，在机体内仍有一定的繁殖能力，使机体发生类似隐性或轻症感染，从而激发机体产生体液免疫和细胞免疫。采用自然感染途径接种，还可以刺激局部粘膜产生SIgA，发挥局部免疫作用，因此采用减毒活疫苗防龋更有价值。

有研究以变形链球菌活疫苗免疫鼠24周，进行唾液和血清中抗体的周期性观察。结果显示：唾液中IgM、IgA水平在免疫3周时最高，IgG在免疫5周、9周时最高，唾液抗体水平持续周期是第13～24周。血清IgA升高在第12周，以后转入正常水平。然而，尽管抗原刺激持续存在，长期口服致龋细菌，最终导致抗体围绕非免疫性控制水平。即3个月后，免疫和非免疫情况下，抗体水平趋于一致。

3. 亚单位疫苗和化学疫苗　去除病原体中对激发保护性免疫无用的甚至有害的成分，保留其有效的免疫原成分所制的疫苗，称为亚单位疫苗。用化学方法从微生物体中提取的有效免疫成分制成的化学疫苗已推广使用。

（1）葡糖基转移酶亚单位疫苗：变形链球菌细胞壁和培养物上清液羟磷灰石提取物中含有葡糖基转移酶。GTF的致龋能力在离体试验中受到抗GTF抗体抑制。啮齿动物模型观察，由变形链球菌属引起的龋齿明显减少，与抗GTF特异性抗体存在有关。用GTF免疫接种灵长目动物之后，亦可获得龋齿数下降的效果。在青年男性受试者中进行口服远缘链球菌6715葡糖基转移酶疫苗的人工自动免疫研究，结果提示GTF疫苗可以产生SIgA抗体反应，这种反应影响变形链球菌的再聚集。将GTF疫苗直接用于口腔粘膜，变形链球菌聚集亦明显减少。所有受试者均未出现其他毒副作用。这些研究提示GTF在预防变形链球菌致龋中是一种候选疫苗。

（2）变形链球菌表面蛋白抗原及疫苗：变形链球菌主要表面蛋白抗原Ⅰ/Ⅱ，有两个主要的抗原决定簇，纯化的Ⅰ/Ⅱ可以作为预防龋病的有效疫苗成分。从高龋儿童的菌斑中分离获得变形链球菌，制备变形链球菌蛋白抗原Ⅰ、Ⅱ、Ⅰ/Ⅱ和Ⅲ，用这种亚单位疫苗免疫40只以15%蔗糖饮食饲养的恒河猴，观察变形链球菌蛋白抗原的防龋效果。结果显示，抗原Ⅱ免疫后可使沟裂龋减少95%，光滑面龋减少49%，而用抗原Ⅰ和Ⅰ/Ⅱ免疫可使沟裂龋减少70%～72%，光滑面龋减少58%～61%。与未免疫组和变形链球菌全细胞抗原免疫组相比，抗原Ⅰ，Ⅰ/Ⅱ均具有显著的防龋效果。

在龋病的亚单位和化学疫苗研究过程中，人们认识到变形链球菌胞外蛋白具有高度免疫原性和保护性。胞外蛋白包括①参与蔗糖依赖性附着的葡糖基转移酶、果糖基转移酶和葡聚糖连接蛋白。②抗原Ⅰ/Ⅱ，位于变形链球菌属细胞壁的一种分子量185kD蛋白质，为非蔗糖依赖性附着。③抗原A，分子量29kD，存在于变形链球菌属的细胞壁蛋白质。一系列动物实验已证实，用纯化的抗原Ⅰ/Ⅱ进行人工自动免疫均可获得防龋效果。然而，尽管目前有人认为心脏交叉抗原的产生不是由于抗原Ⅰ/Ⅱ与人类心脏组织的相似性。但是，一些副作用如心脏交叉抗原的诱导，风湿因子的产生与人类IgG的抗原拟态（mimicry）等，已经影响了抗变形链球菌疫苗的发展。因此，掌握变形链球菌细胞表面蛋白的特性及寻找新的表面物质对于发展一种安全的疫苗是非常重要的。随着基因工程研究的深入，这一问题在基因工程疫苗、多肽疫苗的研究中逐渐得到解决。

4. 基因工程重组疫苗　研究基因工程重组疫苗，首先将选定的免疫性抗原或抗原决定簇的基因编码片段，引入细菌、酵母或能连续转化的哺乳动物细胞的基因中。然后以基因工程技术生产大量抗原，从而可用以制备只含有免疫性抗原纯化疫苗。基因工程重组疫苗也可称为基因工程亚单位疫苗，

即应用基因工程技术制备出不含感染性物质的亚单位疫苗、稳定的减毒疫苗以及预防多种疾病的多价疫苗。

在研制重组疫苗的过程中，需用基因克隆方法从病原体中分离并表达关键性的免疫原。与生化方法纯化的亚单位疫苗相比，重组疫苗仅含有免疫原，而不含其他有害的细胞产物或感染因子，副作用少，安全性高。一旦克隆成功，就不再需要病原体本身，使生产过程更安全、简易。重组疫苗研制的关键在于克隆的基因产物的安全性，这取决于该基因产物在宿主细胞中的稳定性、分子间的聚合、氨基酸残基的糖化等复杂过程。为达到这一目的，获得龋病的重组疫苗，目前已进行了大量的变形链球菌基因的克隆及表达等研究。

（1）变形链球菌细胞表面蛋白抗原的分子克隆：有学者进行了变形链球菌主要表面蛋白 P_1（Ⅰ/Ⅱ）在大肠杆菌中的克隆和表达的研究，通过质粒 pUC18 作为载体，将变形链球菌 NG5 的 P_1 基因 paP_1 克隆至大肠杆菌 JM109，并证实变形链球菌表面蛋白 P_1 位于大肠杆菌的细胞质和胞外浸液中。同样，亦进行了远缘链球菌表面蛋白抗原 A 的基因克隆，用噬菌体 λ L47.1 在大肠杆菌构建了远缘链球菌 B13N 染色体 DNA 的基因文库，一个带有 15.5kbDNA 插入子的重组噬菌体 λ MDSM49 直接表达了 210kD 的抗原蛋白质。Western 杂交分析，重组体 210kD 的蛋白质与血清 g 型菌株的细胞表面蛋白抗原 A（SpaA）相同。重组 SpaA 可以提供产物作为龋病免疫学防治的免疫原。

已有研究证实，变形链球菌 PAc 不与人心脏组织发生免疫性交叉反应，而且制备大量高纯的变形链球菌 PAc 可避免产生毒副作用。利用遗传工程手段研究变形链球菌细胞表面蛋白抗原突变株，并同时对 PAc 的生物学功能进行了深入了解的研究中，将编码变形链球菌 MT8148 表面蛋白抗原 PAc 的 pac 基因 SphI-BamHI 片段连接在穿梭质粒 pSA3 上，转化至 GS-5 菌株，筛选出 TK15 和 TK18 两种转化子。Western 杂交分析，这些转化子可以产生大量游离和连接细胞的 190kD 的蛋白抗原 PAc，是亲本 MT8148 菌株的 8 倍。进一步试验提示，PAc 参与变形链球菌对实验性获膜的附着。该研究为纯化疫苗提供表面蛋白抗原物质基础。

（2）葡糖基转移酶基因在大肠杆菌中的表达：变形链球菌产生一系列利用不同碳水化合物的酶，包括葡糖基转移酶、果糖基转移酶、蔗糖酶和一些其他酶，它们利用蔗糖产生的短链、非水溶性葡聚糖在菌斑形成中起关键作用。因此，制备纯化的酶制剂作为疫苗抗原一直为免疫防龋的焦点。然而，有关酶的分子机制研究受到许多因素的限制，如遗传手段的缺乏、纯化酶制剂的难度以及各种酶成分的结合或影响等。重组 DNA 技术对分离和获得纯化的特异性酶蛋白抗原成分提供了有力的工具。

从变形链球菌中分离的葡糖基转移酶基因有 4 种：gtfA、gtfB、gtfC、gtfD，并已进行克隆和表达以及编码基因产物的研究。制备 GTF 基因工程重组疫苗，进行人工自动免疫处于基础研究阶段。

为了研究不同形式的 GTFS，用 λ 噬菌体载体进行了远缘链球菌 GTF-S 和 GTF-Ⅰ基因的克隆。将远缘链球菌 MFe28 编码合成非水溶性葡聚糖的葡糖基转移酶基因 gtfⅠ亚克隆至 pBR322 质粒，这一重组质粒可以在大肠杆菌进行 gtfⅠ的有效表达。所表达的 GTF-Ⅰ与亲本菌株 MFe28、B13 以及 6715 菌株的酶相同。大肠杆菌中 GTF-Ⅰ产生的非水溶性葡聚糖含有 1，3-α-D 葡糖基残基。利用重组 DNA 技术还进行了变形链球菌 PS14gtfA 基因对大肠杆菌的克隆和表达，这一基因产物由长度为 1.36 和 0.36kb 的两个 HindⅢ片段编码，形成一种 550kD 的多肽，能够利用蔗糖合成葡糖基组分，成为一种短链（5-7 残基）葡聚糖多聚物。还有研究从变形链球菌 GS-5 中分离了 gtfC 基因，通过质粒 pUC18 克隆至大肠杆菌，gtfC 基因产物合成水溶性和非水溶性葡聚糖，表达了 GTFs 活性。带有 GTFs 基因的重组大肠杆菌的构建，将有利于纯化酶成分，以进行生化和遗传分析，研究各种复杂形式的 GTFs 及其与龋病的关系。

（3）选择载体细菌制备无毒活疫苗：尽管重组 DNA 技术解决了疫苗制作中许多古老的问题，同时它也带来了新的问题，如：大肠杆菌的内毒素可能难以去除、克隆疫苗诱导的免疫可能与全细胞抗原或减毒活疫苗不同、病原菌的克隆抗原效率不高或难以克隆等。在这种情况下，可选择对人体无甚毒害的载体细菌，或应用重组 DNA 技术克隆重要的毒力决定簇基因并进行诱变，通过特异位点突变法获得无毒活疫苗。

乳链球菌长期用于生产酸奶制品和奶酪等乳制品，已被广大人群频繁摄人体内，从安全性考虑乳链球菌可作为重组疫苗最合适的载体微生物之一。携带变形链球菌表面抗原基因的重组乳链球菌的口腔免疫研究，将变形链球菌基因连接至穿梭质粒载体 pSA3 上，转化至乳链球菌 IL1403 菌株，由此构建了一个携带变形链球菌 190kD 表面蛋白抗原 PAc 的结构基因的乳链球菌重组菌株。将这一重组疫苗经口腔免疫 BALB/c 鼠、大鼠和孕兔，诱导产生了对 PAc 免疫反应的特异性 SIgA 和血清 IgG。

5. 多肽疫苗　多肽疫苗是运用化学合成技术制备的一种纯度高的精炼制品，即用人工合成肽抗原配以适当载体与佐剂制成的合成疫苗。

1976 年，变形链球菌抗原与人类心肌发生交叉反应的问题被提出，认为在变形链球菌属中存在与哺乳动物心脏组织交叉反应的抗原。将变形链球菌接种免疫后，诱导产生局部免疫反应的心脏反应抗体，这种抗体具有组织特异性，仅与心脏和平滑肌组织结合。因此指出，对含有变形链球菌碎片的任何龋病疫苗必须检查是否存在交叉反应抗原，以避免自身免疫疾病。变形链球菌交叉抗原的问题使防龋疫苗的研究一度陷入低谷，多肽疫苗在理论和实践上取得的进展，为解决这一问题提供了可能性。多肽疫苗可在抗原决定簇水平上对病原微生物抗原进行分析，找到病原微生物独特的抗原决定簇，避免因病原微生物与机体组织之间存在共同抗原而引起的免疫病理反应。

在进行变形链球菌编码胞外蛋白对大肠杆菌 K-12 的克隆的研究中发现，带有变链菌基因的 pYA726 在大肠杆菌中产生一种分子量约 180kD 的多肽。以合成肽 SP17、SP21 和二聚体局部口腔免疫后，龈沟液和唾液中抗 SP 和抗天然链球菌抗体明显增高，同时免疫动物的口腔内无变形链球菌粘附或细菌聚集明显减少。有学者将一种合成肽，即编码变形链球菌 GS-5 葡糖基转移酶 B 的氨基酸片段，与霍乱毒素 B-亚单位基因的 N-末端结合。这种蛋白质在大肠杆菌中超表达，并保持霍乱毒素 B 亚单位（CTB）和葡糖基转移酶 B 的抗原性。用这种嵌合体口服免疫鼠时，显示出其免疫原性。这项研究对于构建 CTB 嵌合体口腔疫苗有着重要意义。

6. 核酸疫苗　核酸免疫（nucleic acid immunization）是一种新型免疫应答的方法。将外源基因直接导入动物细胞内，诱导动物免疫系统对目的基因所表达的蛋白发生免疫应答，达到预防和治疗疾病的目的。又称为基因免疫、DNA 介导免疫或遗传免疫。用于免疫的 DNA 或 RNA 称之为核酸疫苗或基因疫苗。

核酸疫苗的实质是带有病原体抗原的目的基因重组质粒。首先确定为宿主提供免疫保护的多肽或抗原表位，选择其相应编码基因，在体外与携带启动子的高效表达载体质粒 DNA 重组，制备核酸疫苗。目前，编码变形链球菌表面蛋白 P_1 和葡糖基转移酶（GTF）两种抗原物质的基因 spaP 和 gtf 已被成功克隆，核苷酸和氨基酸顺序，蛋白质分子中各个功能区、抗原表位及相应的编码基因片段已有了深入的研究，为研制核酸防龋疫苗提供了可靠的依据。

在 P_1 和 P_1 样蛋白及 GTF 遗传学研究的基础上，选出编码免疫活性肽段的 DNA 片段，经亚克隆和体外重组，可制备只激发有效的抗龋免疫反应，而无严重副作用的核酸疫苗。还可以将 spaP 和 gtf 全基因或各自编码免疫活性肽段的 DNA 片段构建在同一嵌合载体质粒中，制备有效的核酸防龋疫苗。

三、人工被动免疫防龋

人工被动免疫（artificial passive immunization）是机体输人由他人或动物产生的免疫效应物质。近年来，人工被动免疫防龋研究中，多克隆抗体（polyclonal antibody）的被动传递和单克隆抗体（mononclonal antibody，McAb）的局部应用成功地控制了实验对象龋齿的发生。

1. 单克隆抗体的应用　Kihler 和 Milstein 首创了杂交瘤技术，利用小鼠骨髓瘤细胞和免疫的小鼠脾细胞融合无限增殖传代形成单克隆抗体，它具有高度单一性和均一性、高效价、产量高等优点及广阔的应用前景。由于变形链球菌表面蛋白抗原Ⅰ/Ⅱ的分离提纯，现已针对这 4 种表面蛋白抗原制备了 McAb，并将其应用于防龋研究中。在抗变形链球菌表面抗原 SAⅠ/Ⅱ的 McAb 应用于恒河猴的基础上，将 McAb 应用于人类自愿者进行局部被动免疫，成功地抑制了变形链球菌在牙面的聚集，预防了龋齿的发生。

McAb 既能阻止外源性变形链球菌在牙面附

着，又能抑制自身变形链球菌在牙面聚集。特异的McAb防龋机制依赖于变形链球菌与牙面的粘附机制。变形链球菌在牙面附着分两个阶段，首先是微生物与牙面唾液获得性膜作用，随后，由不溶性葡聚糖介导的不可逆的附着。根据这一过程可以解释McAb局部被动免疫防龋的机制是：①McAb附着于牙面获得性膜；②在口腔微生物与牙面获得性膜之间不可逆的反应过程中，变形链球菌吸附在McAb表面，McAb特异性地识别表面蛋白上的抗原位点，以疏水键粘在一起；③吸附在牙面的变形链球菌被McAb调理、趋化，以被局部牙龈来源的中性粒细胞和补体吞噬、杀死或移走。

2. 多克隆抗体的应用　抗体的被动传递防治龋病的方法是通过静脉注射变形链球菌或其他致龋菌的抗原制剂后，提取纯化免疫球蛋白制剂注射至非免疫的实验动物，这些抗体到达口腔产生防龋效果。抗变形链球菌的IgG的被动传递在恒河猴实验中产生了抗龋保护。被动免疫传递的IgG、IgA抗体通过抑制致龋细菌在牙面的凝集和附着、抑制葡萄糖基转移酶（GTF）的活性以及抗体本身的趋化、调理、吞噬作用来实现它的抗龋功效。目前的研究包括牛奶抗体和鸡蛋黄抗体（YIgG）的被动传递。用变形链球菌属的全细胞抗原制备的多价疫苗免疫奶牛，从奶汁中分离提纯了抗变链菌的IgG_1抗体，对感染变形链球菌或远缘链球菌的定菌鼠进行被动免疫，结果实验鼠菌斑中变形链球菌数目减少，龋活性降低，以变形链球菌细胞相关CA-GTase免疫母鸡发现鸡蛋黄中含有有效高浓度的抗CA-GTase IgG抗体，能够显著地抑制CA-GTase活性，体外实验中YIgG能抑制变形链球菌在玻皿表面的附着。

（凌均棨）

第三章　牙髓病、根尖周病的免疫

第一节　牙髓病的免疫

牙髓病是指牙髓组织的疾病，包括牙髓炎症，牙髓坏死和牙髓退变等。牙髓病多由感染引起，主要感染来自深龋的病原微生物及其所产生的毒素。

牙髓被侵犯后，感染还可以通过根尖孔扩散到尖周组织，引起牙齿根尖周炎症，甚至发展为颌面部炎症。

牙髓是一种胚胎性的、娇嫩的疏松结缔组织，由细胞成分、细胞间质、末端的血管，淋巴和神经所组成。牙髓组织有一定防御和修复能力，但由于特殊的解剖结构特点，牙髓的血液供给只能通过狭窄的根尖孔，所以，牙髓受到感染性刺激时容易引起血液循环障碍，进而加剧牙髓炎症，导致牙髓坏死。大量的研究结果表明，免疫反应参与牙髓炎症的发生及修复过程。

一、牙髓防御细胞

牙髓的主要功能是形成牙本质和营养牙体组织，并具有一定的防御机制，为牙齿的生活中心。正常情况下，牙髓组织依靠其外部牙体硬组织的保护，得以避免外界的各种刺激。在牙体硬组织受到龋坏、牙折等病理性损害时，保护层出现不同程度的缺损。当牙髓受到直接或间接地刺激时，可以发生防御性反应，另外有研究证明牙髓组织具有一定的免疫功能。

牙髓的主体细胞是牙髓细胞，此外，还有一些防御细胞，包括组织细胞，未分化间叶细胞和游走细胞等。通常状态下，牙髓细胞 90% 都处于 DNA 合成期、准备期或休止期，只有在某种刺激的诱导下才开始活跃，进行细胞分裂等。组织细胞常位于小血管和毛细血管周围，细胞为不规则分支状，核为卵圆形，周围有许多的足样突起。正常状态时，组织细胞几乎处于静止状态，但是，在炎症刺激时，这种细胞可发生阿米巴运动，并能发展为巨噬细胞，吞噬和消化细菌以及死亡的细胞。

牙髓组织中还有一些单核细胞，大单核细胞与组织细胞相似，具有阿米巴运动和吞噬能力，小单核细胞为淋巴球样游走细胞。牙髓中的淋巴细胞主要是 T 细胞，而且 CD_4、CD_8 阳性细胞的比值与外周血相反，正常外周血 CD_4/CD_8 大约于 1.7，而牙髓 CD_4/CD_8 为 0.32～0.64。有学者报道正常牙髓 CD_4/CD_8 为 0.24，可逆性牙髓炎为 0.56，不可逆性牙髓炎是 1.14。对牙髓中是否存在 B 细胞，不同学者的报道有差异，Hahn 等学者的研究证实正常牙髓中存在 B 细胞，而 Mangkonlkarn 等学者采用流式细胞仪进行检测，未在牙髓中发现 B 细胞。当牙髓组织受到抗原刺激时，首先牙髓内的 T 淋巴细胞开始增殖，然后通过血液循环将刺激信息传导至全身，诱导 B 淋巴细胞向牙髓内移动，牙髓炎症的后期才开始出现浆细胞，然后产生 IgG、IgE 等抗体参与免疫防御反应。

未分化间叶细胞常位于血管周围，胞体胞核均为细长形。在受到炎性刺激时，则十分活跃，分化为成牙本质细胞、牙髓细胞以及组织细胞和巨噬细胞等。

二、牙髓内淋巴管

淋巴管具有使组织液在血管内再循环的功能，并且能辅助输送细胞的代谢产物。毛细淋巴管呈网状分布于组织内，然后汇集成较粗的淋巴管。淋巴管内的淋巴液回流血液之前，先通过淋巴结进行滤过以排除外来的各种异物，在淋巴结内对有毒物质进行吞噬和破坏。淋巴结还担负着诱导产生抗体的细胞进行增殖，并加以贮存，起到贮存中心的作用。牙髓淋巴管液经过淋巴结以后，从颈内静脉和锁骨下静脉的结合部位进入血管。由于牙髓组织被牙体硬组织所包绕，血液容积变化的幅度极低，因此，淋巴管在输送组织液等方面起到了重要的补偿作用。然而，牙髓组织内是否存在淋巴管，目前仍有争议，这可能由于淋巴管与血管在形态上极为相似给研究鉴别造成一定困难所致。

关于淋巴管的分布，有的学者认为从成牙本质

细胞下方开始，也有的认为仅是根尖区才有。推测在牙髓组织受到刺激出现急性炎症时，淋巴管内可储存炎症渗出物。

牙髓组织是一种原始的胚胎性结缔组织，当牙齿发育成熟后便封闭在牙齿中央，常年担任着不断形成牙本质的使命，尽管牙髓组织终生不断地形成牙本质，但是，牙髓组织细胞大多处于冬眠状况，受到刺激后便开始分裂、增殖，其免疫应答也十分活跃。

三、牙髓病的免疫应答

引起牙髓病的因素很多，其中感染是牙髓病最常见的病因。在病变牙髓中发现的细菌有厌氧菌和需氧菌，厌氧菌中常见的是产黑色素 G^- 杆菌，需氧菌中常见的有链球菌和葡萄球菌，此外还能分离出许多其他微生物如放线菌和病毒等。引起牙髓病的微生物感染大多为混合感染，并非单一细胞所致，因而造成牙髓病的微生物无明显特异性。

微生物及其毒素侵入牙髓的主要途径为：

1. 牙本质毁坏处　因各种原因导致牙体硬组织损伤、牙本质毁坏，例如龋病、牙体磨损、楔形缺损、牙折、酸蚀、隐裂等，牙体发育异常如上颌侧切牙畸形舌侧窝、下颌第二前磨牙畸形中央尖等，以及制洞时意外穿髓或近髓时，微生物及其毒素可以通过牙本质毁坏处的牙本质小管进入牙髓，若已穿髓则可直接侵入牙髓。

2. 牙周袋　牙周病患牙的牙周袋内微生物及其毒素，可通过根尖孔或根分叉、根旁侧的副根管等侵入牙髓，这种牙髓炎症是从根髓开始向冠髓蔓延，因此，又称之为逆行性牙髓炎。

3. 血流　在传染病或暂时性菌血症时，微生物及其毒素有可能随血流侵入牙髓，引起牙髓炎症，这种称为血源性牙髓炎，这种病例较为少见。

除了微生物感染引起牙髓炎症外，还有化学因素、物理因素等。

免疫组织学研究方法已证实，侵入牙髓的细菌及其毒素可引起牙髓的免疫应答，产生特异性抗体，这些特异性抗体与细菌结合形成免疫复合体，进而激活补体系统。

龋病患牙可形成修复性牙本质阻止外来抗原的侵入，同时牙本质小管内存在着抗体，这种抗体具有中和作用，从而达到一定的防御效果。深龋患牙的牙本质与牙髓之间的牙本质小管内确实存在着抗体，这些抗体大都是分泌型 IgA，抗体与来源于深龋的细菌结合，形成免疫复合体，进一步再与补体结合，在牙本质中构成一个特殊的免疫防御结构。

牙髓炎的发生发展过程与免疫活性细胞有关。正常牙髓组织中免疫活性细胞主要有T淋巴细胞、巨噬细胞和树突状细胞等，几乎没有B淋巴细胞。Hahn等将牙髓分类为：正常；可逆性牙髓炎（冷、热刺激痛）；非可逆性牙髓炎（自发痛）。通过免疫组织化学研究发现，牙髓组织中炎性细胞的数量随着从正常牙髓到诊断为可逆性牙髓炎、非可逆性牙髓炎顺序递增。可逆性牙髓炎时在炎性细胞浸润中T淋巴细胞占90%，非可逆性牙髓炎时B淋巴细胞比T淋巴细胞更多些。随着牙髓炎从可逆性发展为不可逆性，牙髓中 CD_4 阳性的T细胞增加明显。CD_4 阳性的T细胞主要是辅助性T细胞（T_H），被激活的 T_H 细胞产生多种淋巴因子，既能协助B细胞分化为浆细胞，产生抗体，又能够协助其他T细胞亚群分化成熟，参与细胞免疫。因此，T_H 细胞在牙髓的免疫反应中起着重要作用。

牙髓细胞的免疫反应如同机体其他部位，首先识别外来异物，接着进行攻击。在牙髓组织内所产生的免疫应答主要是针对外来抗原的，主要是感染性细菌的代谢产物，例如 G^- 菌细胞壁脂多糖或内毒素等细菌性蛋白质产生特异性免疫应答反应。参与这种免疫应答反应的主要因子是淋巴细胞，即T淋巴细胞和B淋巴细胞，这些淋巴细胞最初来源于骨髓，其中T淋巴细胞通过胸腺成为成熟的淋巴细胞，接着这一成熟的T淋巴细胞进入毛细血管内，得到抗原刺激的信息后立即活化，与靶细胞直接作用后立即分泌炎症性趋化物质参与细胞性免疫反应。T淋巴细胞受到抗原刺激后还可以促进B淋巴细胞产生抗体，B淋巴细胞产生和分泌免疫球蛋白，这种免疫球蛋白通过循环系统进行体液性免疫。

作为刺激牙髓组织的抗原物质，最主要的是微生物和它们所产生的毒素，近年的研究证实牙髓组织并非一定有微生物才产生炎症，细菌的代谢产物或毒素可以通过牙本质毁坏处，沿着牙本质小管进入牙髓，从而引起牙髓组织的免疫应答甚至导致炎症。

除了微生物及其毒素抗原外，非微生物抗原物

质如牛血清蛋白，羊红细胞等也可以作为抗原使牙髓组织产生免疫应答。

此外，临床上常用的一些药物如甲醛甲酚类也具有半抗原性，通过与牙体组织中某种蛋白载体结合后便具有抗原性。从而也可以引起牙髓组织的免疫反应。

牙髓组织的淋巴细胞受到抗原刺激后产生抗体，与抗原物质结合并且可以中和抗原使抗原无毒性。通过组织病理学研究，发现牙髓炎症病灶中有淋巴细胞和浆细胞浸润，从形态学方面进一步证实了牙髓组织内存在着防御结构和免疫反应。

牙髓炎的免疫学研究，无论对揭示牙髓病的病因，发病机制，还是指导临床治疗都具有重要意义。

第二节　根尖周病的免疫

根尖周病是指局限于牙根尖的牙骨质、牙根尖周围的牙周膜和牙槽骨等根尖周组织的疾病，尖周病是炎性疾病，大都由牙髓疾病继发而来。感染是根尖周病最常见的病因，感染根管是细菌和细菌代谢产物，变性坏死、坏疽的牙髓组织等病原性物质的贮存仓库，这些物质通过根尖孔刺激尖周组织，引起根尖周病变。引起根尖周病免疫应答的抗原性物质，主要来自于感染牙髓。

一、根管内感染物质的抗原性

感染根管的细菌种类较复杂，过去认为导致尖周病的细菌主要是葡萄球菌和链球菌，随着厌氧培养技术的进展，越来越多的厌氧菌从感染根管中分离出来，而且根管内厌氧菌与尖周病的发病以及临床症状的关系越来越明确，在以厌氧菌为主体的混合感染中，细菌、毒素以及各种代谢产物等抗原物质，可使补体活化，诱导 C_{3a}和 C_{567}等白细胞游走因子释放、趋化白细胞，使巨噬细胞聚集，导致透明质酸酶、胶原酶等释放，使血管通透性增加从而引起或加剧尖周组织炎症反应，当炎症反应持续并转变为慢性过程时，便出现尖周肉芽肿或尖周囊肿。

感染根管内容物对机体具有显著的抗原性这一点已十分明确，有研究报告将感染根管内容物提取后，注射到人的皮下组织中，观察到尖周病患者比正常人皮肤反应发生率更高。感染根管内细菌菌体成分对机体组织有明显的损伤性，菌体成分中可能含有能引起非特异性免疫应答的物质。将感染根管内分离出的细菌菌体成分提取出来，进行白细胞游走阻止实验，结果表明，尖周病患者组比正常人组产生白细胞游走抑制因子的能力更强。内毒素为 G^-菌细胞壁脂多糖，是慢性尖周炎的重要致炎因子，它具有很强的抗原性，一方面可直接损伤尖周组织，另一方面可诱导尖周组织中单核细胞、巨噬细胞以及牙周膜纤维细胞产生白细胞介素 1（IL-1β）、肿瘤坏死因子-α（TNF-α）前列腺素 E_2（PGE_2）等物质，参与尖周病的发生、发展过程。

炎症或坏死的牙髓组织经过某种修饰后获得抗原性时，也可以成为引起尖周病的原因。例如，将狗牙髓拔出经过热处理之后再送回根管，通过根尖孔至尖周组织时，宿主不再认为它是自体组织，而把它当做一种新的抗原，产生免疫应答反应，当然被修饰后的抗原性比细菌菌体成分的抗原性要弱得多。另外，还有用猫进行实验，在牙齿表面加热，导致牙髓坏死，这种变性坏死的牙髓获得抗原性后同样引起尖周组织免疫反应，导致尖周病的发生。

实验中已经表明了细菌在尖周病的发病过程中的重要作用，无菌饲养的大鼠，即使牙髓暴露在口腔环境中，也仅仅出现很轻微的炎症，而普通饲养组的大鼠经同样处理后，则出现牙髓组织坏死，继之还观察到尖周肉芽肿和尖周脓肿。

感染根管内的细菌具有很强的抗原刺激性，其中细菌的种类与临床症状、根尖区 X 线透射区等有一定关系。近年来对产黑色素 G^-杆菌的研究很多，牙髓类杆菌尤为引人注目，这种细菌在尖周脓肿和尖周病伴有显著尖周组织损伤的感染根管中分离的频率很高，表明牙髓类杆菌与尖周病的发生和发展有密切关系。

总之，在尖周病的发生过程中，持续的抗原刺激特别是感染根管中细菌及其细菌成分等有害物质，占有十分重要的地位。

二、尖周病灶中的免疫活性细胞

慢性根尖周病的组织病理学检查发现，在病变周部有大量的淋巴细胞、浆细胞、巨噬细胞浸润，其中淋巴细胞占炎细胞总数的 50%～60%，用扫描电镜观察还发现，大多数淋巴细胞是 T 细胞，

当抗原与致敏的T淋巴细胞结合后就会释放出各种免疫活性因子，从而参与尖周组织损害，表明免疫活性细胞与尖周病的发生、发展有密切关系。

根尖肉芽肿基本病理变化是牙根尖端有一团肉芽组织，其中有成纤维细胞和毛细血管增生，病变区域内有淋巴细胞、浆细胞、单核细胞以及中性多核细胞浸润，肉芽组织周围常有纤维性被膜，纤维性被膜与牙周膜相连。尖周肉芽肿常有上皮增殖呈条索状或网状，为牙周膜中剩余上皮在炎症的刺激下而形成的。

根尖囊肿有上皮衬里，囊腔内充满液体，外面被肉芽组织包绕。根尖囊肿可以由慢性尖周脓肿发展而来，也可由根尖肉芽肿发展而来。如果根尖肉芽肿中的上皮团中央液化、坏死就可以形成根尖囊肿，或者慢性尖周脓肿炎症消退后上皮增殖被覆于脓腔表面，即形成根尖囊肿。

在慢性尖周炎的尖周囊肿、尖周肉芽肿和尖周脓肿中，尽管都有淋巴细胞、浆细胞、巨噬细胞和多形核白细胞浸润，但它们各自所含的细胞成分和免疫成分有所不同。

尖周病变区内单核细胞等浸润形式与免疫活性细胞关系的研究发现，尖周病变区域浸润细胞散在时，T细胞数经B细胞数多，而浸润细胞集中时则相反，B细胞数经T细胞数多，从免疫应答方式推测，这一现象可能与尖周病中的尖周肉芽肿向尖周囊肿转变有关，而不仅仅是上皮组织的变化，并与炎症的程度相关。而根尖周病变的炎症程度，随着感染源的多少，致炎性大小，以及宿主抵抗力强弱等而变化。

组织学检查发现，尖周病从慢性炎症向急性炎症转变的过程中，炎性细胞的比例随之改变，即慢性炎症阶段病变区域内浸润细胞以T细胞为主体，而在急性炎症阶段则转变为B细胞为主体，免疫荧光检查中见到大多数是产生抗体的浆细胞。

针对根管系统的抗原，根尖周局部组织中的抗体主要是IgG。当B细胞受到来自根管系统的抗原刺激后，开始分化、增殖，形成具有不同特征与免疫功能的细胞，最后分化形成的浆细胞，能合成各类免疫球蛋白，参与体液免疫反应。在尖周病的免疫反应中以IgG为主力，还有其他一些抗体如IgA、IgM和IgE等也参与尖周病的免疫反应。

尖周病灶局部存在着抗体产生细胞和免疫球蛋白，以及T淋巴细胞或T细胞亚群，表明尖周病的发生，发生与体液免疫反应和细胞介导免疫反应密切相关。

三、尖周病的免疫应答

近年，随着口腔免疫学的研究进展，越来越多的研究结果证实，免疫应答在牙髓病、尖周病的发生、发展过程中起着重要的作用。

免疫应答具有双重性，既可以防御疾病，保护机体，又可以参与疾病的发生、发展，参与组织损伤和破坏。目前认为，慢性尖周炎是机体对根管系统抗原的病理免疫性反应或免疫变态性疾病。

在慢性尖周炎的免疫应答中首先必需的成分是抗原、通过根管系统引起尖周组织免疫反应的抗原物质主要有：聚集于感染根管内活的或死的细菌、细菌毒素、细菌代谢产物、感染变性坏死的牙髓组织及其分解产物，或者是半抗原牙髓治疗药物与牙髓组织中蛋白质结合而成的抗原物质等，这些抗原物质通过根尖孔进入尖周组织，引起局部或机体的免疫应答反应。

免疫应答反应还必须有免疫成分参与。尖周病中免疫成分主要有①免疫活性细胞，如淋巴细胞、浆细胞、嗜中性粒细胞和巨噬细胞等，这些免疫活性细胞在尖周病免疫反应中发挥重要作用；②免疫球蛋白，例如IgG、IgA、IgM、IgE等；③T细胞亚群和补体成分，在尖周病局部组织中还存在着T细胞亚群等细胞免疫成分，在尖周病变周部的组织中还有补体成分C_3等。

来自感染根管内的抗原与免疫成分相互作用，引起尖周组织的免疫应答或变态反应。

通过组织病理学方法和免疫组织化学方法观察发现、在尖周病的病变区域主要为浆细胞、淋巴细胞、纤维母细胞、巨噬细胞等浸润。在急性炎症期，以嗜中性白细胞浸润为主，而在慢性炎症期，以纤维性物质沉积和肥大细胞浸润为主。此外还发现，在根尖区病变部位有IgG、IgA、IgM和C_3存在，同时还证实了IgG、IgA、IgM、IgE抗体产生细胞的存在。

采用单克隆抗体和酶抗体的方法，检测尖周病灶中T细胞、B细胞等淋巴细胞，发现T细胞所占比率较B细胞高，约占总体浸润细胞的1/4。

近年的研究还发现感染根管的渗出液中存在着

IL-1β、TNF-α。IL-1β等细胞因子与免疫应答和炎症的发生、发展有密切关系。

可以认为，尖周炎是机体对细菌由来的抗原和变性的组织成分的一种免疫反应，它对于抑制病变的发展和扩散有一定作用。

四、尖周病的变态反应

在某些情况下，机体与一些抗原物质相互作用，导致机体生理功能的紊乱或组织损伤，这种异常的免疫反应，一般称之为变态反应，或变态反应性疾病。

引起变态反应的抗原物质，又称为过敏原，它们可以是完全抗原（如异种血清、异体组织细胞、病原微生物、变性坏死蛋白质等），也可以是半抗原（如某些药物——青霉素，酚类根管消毒药、染料、生漆等）。从本质上看，变态反应也是机体为了清除抗原异物的一种免疫反应，可以认为变态反应是机体特异性免疫反应的一种特殊表现形式。变态反应与正常免疫反应所不同的是，机体的反应程度超过了正常的生理水平，结果往往造成机体的损害。

变态反应的临床表现，根据过敏原的性质、剂量、进入途径、作用部位、方式以及机体的反应性不同，可出现各种不同的表现形式。有的表现为全身性反应（如青霉素过敏性休克等），有的表现为局部性反应（如接触性皮炎、慢性根尖周炎等）。

变态反应的分型，按照抗原与抗体或抗原与细胞反应的方式，以及补体系统是否与反应过程等，将变态反应分成四型：即Ⅰ型——速发型，Ⅱ型——溶细胞反应或细胞毒性反应，Ⅲ型——免疫复合物型或血管炎型，Ⅳ型——迟发型。

变态反应发展的基本过程与免疫反应一样，分两个阶段：

1. 致敏阶段　当机体初次接触某些抗原物质后，免疫活性细胞分化，增殖成致敏淋巴细胞，或浆细胞产生相应抗体的过程。

2. 发生阶段　当致敏机体再次与同一抗原接触后，抗原作用于相应致敏淋巴细胞，释放出各种炎症性细胞因子，或与相应过敏抗体结合出现异常反应，导致机体生理功能紊乱或组织损伤的过程。

变态反应的表现形式与反应程度，不仅取决于抗原的质和量，而且与机体的反应性密切相关。

尖周病的发生发展过程可能是感染根管内抗原物质不断通过根尖孔进入尖周组织，引起根尖周局部或机体的变态反应过程。慢性尖周炎可能是变态反应中的一型或几型的复合体。

Ⅰ型变态反应（过敏型或速发型），当初次接触到由根管来的抗原物质后，局部产生相应的IgE（为一种亲细胞性抗体），并吸附于肥大细胞表面，使机体处于致敏状态。当致敏的机体（根尖周组织），再次接触到相同的抗原时，抗原即与细胞表面的IgE结合，使细胞膜上的腺苷酸环化酶受到抑制，从而导致细胞中环磷酸腺苷（cAMP）合成减少。cAMP具有控制活性介质释放的作用，因此，当cAMP的浓度降低时，细胞内的嗜碱性颗粒便释放组织胺、缓激肽等生物活性介质。这类物质可使毛细血管扩张和通透性增加，结果导致或加剧尖周组织局部炎症反应如组织水肿，疼痛，患牙伸长感，咬合痛等。用过氧化物酶和抗过氧化物酶检测慢性尖周病组织，发现7%以上被检组织部含有IgE细胞，表明在慢性尖周炎发病过程中IgE介导的免疫反应即Ⅰ型变态反应起重要作用。

Ⅱ型变态反应（溶细胞型或细胞毒型）的主要免疫成分是IgG、IgM和补体。此型变态反应的抗原多为药物半抗原，也可以是细菌成分（如G⁻菌细胞壁脂多糖内毒素）。该型变态反应发生机制比较复杂多样，但概括起来为血循环中的抗体（主要为IgG、IgM）与细胞表面的抗原或吸附在细胞上的药物等半抗原相结合，反应中常有补体系统参与，从而导致细胞溶解，破坏；有时反应中无补体系统参与，为抗体包于吸附有抗原的细胞表面，促进巨噬细胞吞噬，造成细胞减少。许多研究证实，慢性尖周炎病灶中存在有IgG、IgM和补体C_3，表明慢性尖周炎时局部组织的破坏与Ⅱ型变态反应有关。

Ⅲ型变态反应（免疫复合物型或血管炎型）是由抗原-抗体复合物所引起的，参与此型反应的抗体主要有IgG、IgM等。感染根管内细菌等抗原物质刺激尖周组织，并产生相应的抗体如IgG、IgM等，当抗原量多于抗体量时，形成中等大小的免疫复合物，沉积于毛细血管基底膜或基底膜间隙中，然后通过激活补体，产生过敏毒素，使肥大细胞等释放组织胺等介质，引起血管通透性增加导致组织水肿；并且产生趋化因子（C_{3a}、C_{5a}、C_{567}），吸引

中性粒细胞、蛋白酶、激肽酶、降解酶等，近年的研究发现，尖周局部组织中性粒细胞、单核细胞、巨噬细胞受到 G^- 菌内毒素刺激后还可以产生和释放多种炎性细胞因子，如白细胞介素 1β（IL-1β），肿瘤坏死因子 α（TNF-α）等，以及前列腺素 E_2（PG E_2），参与尖周组织损害，引起局部炎症反应或加剧炎症反应，导致牙周膜损伤和牙槽骨吸收。

Ⅳ型变态反应（迟发型） 属于机体对某些抗原物质的一种细胞免疫反应。该型变态反应的发生是由于机体受到抗原刺激时，T 淋巴细胞分化、增殖形成大量致敏淋巴细胞而使机体致敏，当致敏机体再次受到相同抗原刺激后，致敏 T 淋巴细胞释放出多种淋巴因子。一方面由于巨噬细胞被激活，其吞噬功能增加，再加上淋巴毒素对抗原的杀伤，以及干扰素作用等，可使机体获得特异性细胞免疫力，但与此同时，巨噬细胞在吞噬过程中所释放的各种蛋白水解酶对正常组织具有破坏作用，单核细胞和巨噬细胞产生和释放各种炎症性细胞因子如破骨细胞活化因子、前列腺素 E_2 以及多种细胞因子等直接作用于牙周膜纤维细胞、牙槽骨中成骨细胞、破骨细胞等，直接或间接参与尖周病的发生和发展过程，并在其中发挥着重要的作用。

慢性尖周炎时变态反应的发生机制十分复杂，在临床上表现并非单一型，常为几种类型的混合。因此，了解慢性尖周炎发生机制中免疫学基础理论，对于综合分析临床症状，正确诊断和有效治疗都十分有益的。

五、尖周炎的发病机制

关于尖周炎的病因、病理变化等，已有许多学者通过动物实验从细胞学，组织病理学和免疫组织化学方面进行了大量研究。但是，在慢性尖周炎时尖周、牙周组织损伤和牙槽骨吸收是怎样引起的？经过合适的治疗，病变区的纤维化愈合，骨性修复又是如何得到调节的？迄今尚有许多不清楚的部分。

目前基本公认，外来异物和细菌的毒性物质在尖周炎的发病过程中是不可缺少的重要因素。根据 Harvey 等提出的假说和作者的实验研究结果，初步认为，慢性尖周炎时根尖区域组织破坏的机制与以下几方面有关：

1. 细菌及其代谢产物、变性坏死的牙髓组织作为抗原，刺激诱导单核细胞、淋巴细胞等免疫细胞活化，并开始产生免疫应答。

2. 细菌及其代谢产物，特别是 G^- 菌的内毒素（LPS），可直接作用于骨细胞，引起骨吸收。

3. 内毒素 LPS 等刺激诱导巨噬细胞、单核细胞和牙周膜纤维细胞等产生和分泌白细胞介素 1（IL-1β）等细胞因子。IL-1β 等细胞因子作用于牙周膜纤维细胞使之产生和分泌胶原分解酶，前列腺素等，导致纤维结缔组织破坏并加剧牙槽骨吸收。

4. 骨细胞活化因子（OAF）启动破骨细胞活化，并促进和参与尖周病变区骨组织吸收。

5. IL-1β 以及肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）和转化生长因子（transforming growth factor，TGF-β）作用于牙周膜纤维细胞可不同程度的诱导该细胞 DNA 合成，促进 c-myc 基因信号表达，表明这些细胞因子具有诱导牙周膜纤维细胞分化，增殖效应，在尖周病变纤维化愈合中有一定促进作用。

尖周病的发生、发展与细胞性免疫反应密切相关，IL-1β 可诱导骨吸收，TNF-α 可导致细胞损伤，特别是 IL-1β 在极微量时，就可以使破骨细胞活化。正常状况下，骨吸收与骨再生并存，并处于相对平衡，而在炎性细胞因子存在的部位，骨再生几乎停止而仅有骨吸收的不断进行。

为了探明慢性尖周炎组织破坏的机制，从分子生物学水平研究炎症性细胞因子调节组织细胞功能的信息转导途径以及阻滞传导的效应结构、功能，对于今后有效地预防慢性尖周炎和有针对性的治疗都具有重要的指导意义。

第三节 细胞因子与牙髓病、根尖周病的关系

炎症反应是机体对细菌、病毒等外来抗原刺激的免疫应答和机体防御手段的基本反应。牙髓病、尖周病、牙周病的病因及其发病机制的研究，一直是口腔内科学重点研究的课题之一，已有许多学者从细菌学、生物化学、免疫学和病理学等方面进行了广泛的研究。

目前认为：以 G^- 产黑色素拟杆菌为主的混合感染是牙髓病、尖周病、牙周病的主要致病因素。G^- 菌的内毒素比细菌本身更具有毒力，一方面可

直接损伤尖周、牙周组织，另一方面还激活各种免疫活性细胞，诱导产生 IgG、IgA、IgE 等多种免疫球蛋白，在局部组织内引起一系列复杂的免疫应答过程、造成免疫病理性损伤。但是，关于牙周组织损伤、牙槽骨吸收的机制，以及牙髓、尖周、牙周组织修复调节机制等目前尚不十分清楚。

近年，细胞生物学研究发现，从感染根管中分离的 G⁻ 菌内毒素和从牙周袋内分离的牙龈类杆菌纤毛能诱导单核细胞、巨噬细胞等产生白细胞介素（IL）和肿瘤坏死因子（TNF），提示细胞因子与牙髓病、尖周病、牙周病的发病有密切关系。因此，利用现代先进的细胞生物学和分子生物学技术，从分子水平研究细胞因子在牙髓病、尖周病和牙周病发病和损伤修复机制中的作用，将为揭示牙髓病、尖周病、牙周病的发病机制并指导临床治疗提供一条新途径。

一、细胞因子与牙髓病、尖周病的主要致病菌

研究细胞因子与牙髓病、尖周病关系，首先应探讨病灶中细胞因子的由来以及产生细胞因子的诱导物。牙髓病、尖周病的主要致病因素是细菌感染，与牙髓、尖周病关系密切的主要是龋洞和牙菌斑中的微生物及其产生的毒性物质。感染根管中的病原微生物是以厌氧菌包括专性厌氧菌和兼性厌氧菌为主体的混合菌群，到目前为止，感染根管内还未发现牙髓病、根尖周病的特异致病菌，但是，发现感染根管内的某些优势细菌与根尖周病的临床症状有关，例如：G⁻ 厌氧杆菌如类杆菌、梭形杆菌与尖周广泛感染有关；产黑色素 G⁻ 杆菌与根尖部疼痛、肿胀、叩痛及形成窦道有关；放线菌与顽固性根尖周病变和窦道经久不愈有关。

感染根管内的细菌是否与细胞因子的产生有关，已引起人们的关注，有学者报告，用感染根管中分离出的细菌菌液（经超声波处理）刺激小鼠的巨噬细胞，观察各种菌液对巨噬细胞产生 IL-1 和 TNF-α 的影响，其结果是各种菌液都不同程度地诱导巨噬细胞产生 IL-1、TNF-α。

众所周知，G⁻ 菌的内毒素（LPS）比菌体其他成分具有更强的致病性和渗透性，是 G⁻ 菌导致细胞损伤的有效成分．内毒素是 G⁻ 菌的胞壁脂多糖，它对各种细胞包括对牙髓和根尖周的成纤维细胞均有细胞毒性作用，而且对机体具有免疫原性作用，极微量的 LPS 足以使机体免疫、血管系统的细胞产生反应。LPS 由三个主要部分构成，O 特异性链、核心多糖和类脂 A。O 特异性链是 LPS 最易发生变化的部分，并可引起特异性的免疫反应；核心多糖相对稳定，当 LPS 缺乏 O 特异链时，它也能诱导产生抗体，但对机体影响较小。类脂 A 由 2 个葡萄糖胺、磷酸盐和一定量的脂肪酸组成，为 LPS 分子中最稳定的部分，目前认为类脂 A 是 LPS 主要的生物活性部位。G⁻ 菌是牙髓病、尖周病混合细菌感染中的主要组成部分，因此推测 G⁻ 菌的内毒素可能是 IL-1β 等细胞因子产生的诱导物。用于牙髓病、尖周病发病有关的 G⁻ 菌内毒素刺激小鼠巨噬细胞和人单核细胞，发现 G⁻ 菌的内毒素能显著地诱导巨噬细胞和单核细胞产生 IL-1、IL-6、IL-8 及 TNF-α 等细胞因子。

内毒素作用的靶细胞有单核-巨噬细胞、B 淋巴细胞、粒细胞、血小板、成纤维细胞等。其中单核-巨噬细胞是内毒素作用的主要靶细胞。实验研究表明，内毒素作用于靶细胞，诱导其分泌多种细胞因子，其中主要有白细胞介素（ILs）、肿瘤坏死因子（TNF）等。内毒素诱导组织和细胞分泌的细胞因子一方面可以激活机体局部和整个免疫系统参与清除细菌感染，另一方面，如果细菌感染严重，引起菌血症使循环血中大量 LPS 堆积、与机体各部位的单核-巨噬细胞接触，引起细胞因子的大量产生，导致组织损伤。

感染根管内的细菌是以厌氧菌为主体的混合感染菌群，单独培养分离出来的细菌如产黑色素杆菌，则发现该细菌无明显的致病性，当与其他细菌混合感染时方显其致病性，并且致病力可由于其他细菌的存在而增强，因此细菌间相互协同作用和共生作用在根管内混合感染中具有重要意义。

二、IL-1 及其受体拮抗剂与牙髓病、尖周病的关系

许多学者观察到内毒素性牙髓炎症早期即有大量的 TNF-α、IL-1β 等细胞因子产生。这些炎性细胞因子能增加血管通透性，趋化中性粒细胞、单核巨噬细胞聚集，诱发溶酶体酶和前列腺素释放、导致炎症加剧。在体外培养的人牙髓细胞培养基中加入一定浓度 LPS 以后，可从上清液中检测到高浓

度的 IL-1β、IL-6、IL-8 及 TNF-α，这些细胞因子可趋化免疫细胞到达感染或损伤部位，引起并加剧炎症。许多研究结果证实，感染根管的渗出液中含有大量 IL-1。

碱性磷酸酶（alkaline phosphatase，ALP）是骨细胞分化的标志酶，与硬组织钙化和骨性修复有关。目前已知人成骨细胞、牙周膜细胞、牙髓细胞均能合成高活性的 ALP，ALP 可以作为牙髓细胞向成牙本质细胞、牙周膜纤维细胞向成骨细胞或成牙骨质细胞分化的一个指标。人牙髓细胞、牙周膜细胞在受到 IL-1β 的刺激后其 ALP 活性有所改变，提示 IL-1 不仅可以通过激活其他炎性细胞因子和 PG E_2 使牙髓组织、牙周膜组织产生炎症，同时它还可以通过抑制牙髓细胞、牙周膜细胞的 ALP 活性，阻止炎症修复过程中细胞的生长与分化，抑制组织的钙化和骨性修复，影响牙髓、牙周、尖周病变区的修复与转归。

c-myc 基因是一种与细胞分裂、分化相关的原癌基因，参与控制多种基因的启动。c-myc 基因最初是在鸡的急性肿瘤中发现的，以后又证实了人和动物正常组织细胞中也存在着 c-myc 基因。c-myc 基因动态变化与细胞增殖有关，c-myc 基因产物是 DNA 合成所必需的物质，故 c-myc 基因表达信号的强弱，可直接反映细胞增殖、分化和 DNA 合成状况。IL-1β 能显著地诱导人牙周纤维细胞 DNA 合成，IL-1β 不仅对人牙周膜纤维细胞 c-myc 基因表达有明显增强作用，而且这种作用有一定的时间效应，即在 0.5～6.0 小时期间，c-myc 基因表达信号的强度变化呈抛物线状，高峰位于 1.5 小时，这一结果在分子水平证实了 IL-1β 对人牙周膜纤维细胞 DNA 合成有促进作用。正常状态下，牙周膜纤维细胞几乎处于静止状态。而在尖周病、牙周病的恢复过程中，该纤维细胞的增殖十分活跃，并且大量地合成胶原纤维和细胞外基质。而周部组织中的活性物质如细胞因子则可能是引起牙周膜纤维细胞一系列功能活动的重要因素之一。IL-1β 在尖周病、牙周病的纤维性愈合过程中可能通过诱导牙周膜纤维细胞 DNA 合成，促进其分化增殖而发挥一定的积极效应。

应用免疫组化学法观察发现 IL-1β 抗体染色阳性区域牙槽骨吸收明显，牙周病患者牙龈组织中 IL-1β 含量与牙槽骨吸收率间也存在显著相关性，IL-1β 能显著诱导人牙周膜纤维细胞、牙髓细胞产生 IL-6、IL-8、TNF-α 等炎性细胞因子，并借助这些细胞因子作用于组织细胞，发挥一系列炎性作用。

在尖周病的急性期，临床上常出现患牙局部肿胀、疼痛、全身不适、发热等症状，这可能是由于大量的细菌毒素侵入组织及体液，激活单核细胞等产生 IL-1β 等活性物质，参与免疫损伤，同时还诱导牙周膜纤维细胞产生和分泌有前列腺素 E_2（prostaglandin E_2，PGE_2）。PGE_2 一方面能使局部组织中血管扩张、毛细血管通透性增加，引起局部组织水肿，同时还可促进组织细胞等释放 5-羟色胺、缓激肽等物质加剧患牙的疼痛，另一方面 PG E_2 可作用于体温调节中枢，提高热敏神经元的膜稳定性，降低其对温度的敏感性，出现发热现象；在尖周病的慢性阶段，病变区域的细菌、毒素长期地反复不断地刺激局部组织中的免疫活性细胞分泌 IL-1β，而 IL-1β 又可诱导牙周膜纤维细胞产生 PG E_2，通过一系列复杂过程加剧患牙根尖周牙槽骨的吸收。

IL-1 与靶细胞膜上受体结合后，可以产生上述生物学效应，如何减少 IL-1 对组织的炎性作用已成为亟待解决的问题。目前阻断 IL-1 对机体的影响方式有 3 种：

（1）应用 IL-1 的抑制剂，包括类固醇激素、TGF-β 等，减少细胞合成或释放 IL-1。这种方法是非特异性的，在 IL-1 产生受抑制的同时，其他细胞因子如 IL-2、IL-6 的产生也受抑制。

（2）应用可溶性 IL-1 受体（soluble IL-1 receptor，sIL-1R）中和 IL-1 活性。IL-1 与 sIL-1R 结合，竞争性地减少 IL-1 与靶细胞膜受体结合，也就是相对减少或抑制了 IL-1 对靶细胞所介导的生物学作用。

（3）应用 IL-1 受体拮抗剂（interleukin-1 receptor antagonist，IL-1ra）。IL-1ra 与可溶性 IL-1 受体的作用相似，不同的是可溶性 IL-1 受体是与 IL-1 结合，使 IL-1 不能结合到靶细胞的受体上，而 IL-1ra 是与靶细胞膜上受体结合，占据位置，使 IL-1 不能再结合到靶细胞膜受体上，并且 IL-1ra 有显著优点，即与受体结合后不诱发靶细胞产生任何生物信号，对靶细胞不造成任何损伤，因而，IL-1ra 可作为一种理想的 IL-1 活性阻断剂。

IL-1ra作为IL-1活性的负调节因素已受到许多学者关注，在休克、关节炎、结肠炎等多种疾病动物模型中应用IL-1ra均取得良好效果，提示IL-1ra对IL-1介导的疾病可能有潜在的治疗价值，然而在牙髓病、根尖周病领域的应用研究刚刚起步。

陆怀秀等研究证实，IL-1ra参与了牙髓组织的炎症反应过程，在人正常牙髓组织仅有少量巨噬细胞、成纤维细胞表达IL-1ra；牙髓炎的牙髓组织中可见大量的中性粒细胞，浆细胞、淋巴细胞、血管内皮细胞、成纤维细胞表达IL-1ra，以维持组织的自身稳定，下调炎症反应。

IL-1ra能有效地抑制LPS作用于牙髓细胞产生大量的IL-1β；并且IL-1ra可以有效地拮抗IL-1β与其牙髓细胞、牙周膜成纤维细胞的受体结合，从而减少了IL-6的产生。上述实验结果为IL-1ra在口腔内科治疗学的研究开辟了一条新途径。

三、IL-6与牙髓病、尖周病的关系

有关IL-6与根尖周组织破坏的关系，据文献报道，将外科手术摘除的尖周囊肿进行组织培养，在其培养液中能检测到大量高活性IL-1、IL-6，免疫组织化学染色所有标本IL-1、IL-6均为阳性，且主要定位于上皮细胞和少量血管内皮细胞，并认为尖周囊肿的主要溶骨细胞因子是IL-1和IL-6。IL-6促进骨破坏的机制还不十分清楚，实验表明，IL-6具有提高人成骨细胞碱性磷酸酶活性的作用，其意义可能有两个方面：首先，促进成骨细胞活化，有利于骨性修复作用；其二，破骨细胞在活化过程中，需要活化的成骨细胞参与，IL-6使成骨细胞活化，间接地参与破骨活动。

采用细胞培养和免疫细胞化学等方法对IL-6在人牙髓、牙周组织的细胞生物学效应进行研究，结果表明，IL-6对人牙髓细胞、牙周膜细胞的生长有一定的抑制作用，并呈时间和剂量依赖关系。

正常牙髓组织渗出液中无IL-6存在，而炎症性牙髓、尖周组织渗出液中均含有IL-6。在炎症牙髓组织中单核-巨噬细胞、成纤维细胞和少量血管内皮细胞IL-6染色阳性，从组织学上证明了牙髓炎性渗出液中IL-6的来源。并认为在牙髓、尖周组织炎症病变中，IL-6主要参与急性期炎症反应和免疫应答。

四、IL-8与牙髓病、尖周病的关系

牙髓病、牙周病、根尖周病都是感染引起的炎症性疾病。细菌及其毒性产物如细胞壁脂多糖（LPS）常激发机体免疫系统，诱导免疫活性细胞、正常组织细胞产生各种细胞因子参与组织的炎症反应过程，对牙髓、根尖周病的发生、发展和结局都产生不容忽视的影响。这些炎性细胞因子包括IL-1α、IL-1β、IL-6、TNF-α和IL-8，其中IL-8以期明确的中性粒细胞趋化和活化活性更加引人注目。

IL-8趋化中性粒细胞作用有助于提高机体免疫系统对革兰阴性菌的防御反应。口腔主要致病菌，如赖氏类杆菌、具核梭杆菌、牙龈拟杆菌、放线共生放线杆菌、产黑色素G^-杆菌中提取的LPS能刺激牙龈成纤维细胞或中性粒细胞表达高水平的IL-8 mRNA，用ELISA间接夹心法测定123名成人牙周炎患者340个患牙龈沟液中的IL-8，并用免疫组化法对炎性龈沟组织进行了检测，结果表明，在牙周炎患者龈沟液中测得高水平的IL-8，而且含量与牙龈指数和牙周袋深度显著相关，而健康牙的龈沟液和患者口内唾液中均未测得，提示IL-8与牙周炎症密切相关。IL-1，TNF可刺激牙龈成纤维细胞产生IL-8，且产生的IL-8能活化人外周血中的中性粒细胞。牙周细菌LPS刺激体外培养人牙髓细胞，Agarwal用IL-1β和LPS刺激人牙龈成纤维细胞也发现有IL-8 mRNA和蛋白的表达。

IL-8在牙髓、尖周组织的炎性病变中也有着重要的生物学作用。正常牙髓组织渗出液中检测未发现IL-8，炎症牙髓及尖周组织渗出液中均能检测到较高水平的IL-8，且在炎症急性期IL-8含量高于慢性期。免疫组化研究表明，正常牙髓组织中仅有个别巨噬细胞和血管内皮细胞IL-8染色阳性，而炎症牙髓中弥散分布着IL-8阳性巨噬细胞和强染色的血管内皮细胞以及部分纤维细胞。

由于IL-8对中性粒细胞所具有的特异性趋化作用，使中性粒细胞在炎症过程中定向迁移和组织浸润，在宿主抗感染和调节免疫反应中起促进作用，或加重炎症反应和组织破坏。因此，正常牙髓组织中的IL-8可能担负着防御外来抗原人侵的功能，而牙髓炎症中的IL-8则参与早期的炎症反应过程，并可能影响炎症病变的程度和转归。

五、TNF与牙髓病、尖周病的关系

在感染病变过程中，内毒素和TNF的关系十分密切，LPS可诱导免疫活性细胞、组织细胞产生、分泌TNF，而TNF又介导内毒素的生物学效应，许多研究证明，LPS的许多生物学效应并不是直接的，而是通过细胞因子TNF和IL-1实现的。因此，在牙髓尖周病的发病机制中，由内毒素诱生的TNF和IL-1可能是炎症过程中重要的始动机制。

采用组织形态学和免疫组化研究表明，在内毒素血症致牙髓组织病理学改变中，牙髓组织不仅出现血管扩张、充血，炎细胞浸润和广泛微血栓形成等现象，而且发现TNF广泛分布于牙髓细胞及牙周组织的血管内皮细胞中，对照组和抗体保护组则未见TNF的出现。说明，内毒素血症时出现的弥漫性血管内凝血或微血栓为特征的组织损伤中，TNF的作用更具重要意义。

研究还表明，大鼠磨牙正常牙髓组织中有TNF-α阳性细胞的表达，大鼠内毒素性炎症牙髓中也有TNF-α的表达，且参与了早期的炎症反应过程。牙髓组织中的TNF-α阳性细胞主要是单核-巨噬细胞、中性白细胞和血管内皮细胞。

六、TGF-β与牙髓病、尖周病的关系

转化生长因子β超家族（TGF-β super family）是一组对细胞生长、分化和多种生理、病理过程起重要调节作用的细胞因子超家族，现已证实属于这一家族的成员包括TGF-β、骨形成蛋白、活化素（activins）、抑制素（inhibins）等。在口腔医学领域对TGF-β的作用已进行了多方面的研究。

免疫细胞化学和牙胚体外培养实验都证实，TGF-β在牙胚的发育和成牙本质细胞分化中起着关键的调控作用。在龋病的自身修复中，TGF-β可作用于牙本质细胞，促进反应性牙本质的形成。在牙髓炎的损伤修复中，TGF-β一方面可活化巨噬细胞，趋化嗜中性粒细胞，增加血管的通透性，以清除外来病原的刺激，另一方面又可促进细胞外基质的形成，诱导牙髓细胞分化，并调节成牙本质样细胞形成修复性牙本质，以修复牙体牙髓组织的损伤。同时，TGF-β对牙周组织也起着重要的调节作用，研究证实，TGF-β能够明显地增强人牙周膜成纤维细胞（HPLF）的DNA合成和碱性磷酸酶的活性。

鉴于TGF-β在牙胚发育、成牙本质细胞分化及牙髓炎、牙周炎发病机制和损伤修复中所具有的重要作用，加强对TGF-β的信号转导，阐明TGF-β的作用机制，将有助于从信号转导和基因调控的水平，揭示成牙本质细胞的终末分化和龋病、牙髓病、根尖周病的损伤修复机制，并为牙体、牙髓疾病的基因治疗奠定基础。

Smad 2家施行是近年发现的TGF-β超家族特异的细胞内信号转导基因家族，其中Smad 2编码的蛋白是细胞内TGF-β的信号转导分子。陈健等采用RT-PCR的方法，首次从人牙髓细胞中克隆成功Smad 2基因的功能性结构域-MH2结构域。所得基因序列与Eppert从人肾cDNA文库中获得的Smad 2基因的MH2结构域完全一致，无任何突变。这一结果证实，人牙髓细胞内存在Smad 2基因表达，提示人牙髓细胞内存在Smad 2信号转导途径，TGF-β对人牙髓细胞分化的调控很可能是通过Smad 2信号转导途径实现的。所获得的MH2基因克隆将有助于进一步研究Smad 2的功能、作用方式和寻找其下游分子并阐明Smad 2在第三期牙本质形成中的作用。

七、细胞因子的网络作用

正常的牙髓组织、牙周组织、尖周组织处于一种平衡状态，这种平衡状态是受机体内环境，其中包括细胞因子网络系统的制约。由于细胞因子种类繁多，细胞因子间存在协同和制约关系，使其组成的网络极为复杂，细胞因子以一定的网络形式参与调控，其效应水平取决于网络系统的整合作用。当内源性细菌感染时，牙周袋或根管内细菌的毒素及代谢产物一方面直接损伤牙髓、尖周组织、牙周组织；一方面刺激、诱导单核细胞、巨噬细胞产生大量的细胞因子，通过细胞因子的继发效应导致尖周组织、牙周组织损伤和牙槽骨吸收。细胞因子除了单独具有多种生物学活性外，彼此间还在诱生、受体调节及细胞内信号转导途径等三个水平上发挥相互作用，构成一个关系复杂的细胞因子网络，如炎症时，IL-1、TNF-α可以趋化和激活多种炎症细

胞，炎细胞浸润到组织中并进一步合成分泌 IL-6、IL-8 等炎症性细胞因子，产生的 IL-8 再趋化和激活外周血单核细胞，从而对炎症反应起到一种中继和级联放大效应，加重炎症反应，同时单核巨噬细胞系统被激活，相应增加分泌 IL-1ra 的量，尽管 IL-1ra 的效应细胞是共同的，但是它们调节 IL-1 和 IL-1ra 的基因表达和蛋白合成却是不同的。内源性 IL-1ra 能够抑制 IL-1 诱导产生的 PGE_2 的量及一系列炎性因子的表达，TGF-β 等负反馈调节因子也可以抑制单核细胞产生 IL-1、IL-6、TNF-α 等炎性因子，以维持组织自身稳定，下调炎症反应，转化生长因子 TGF-β、上皮生长因子（EGF）、血小板衍生的生长因子（PDGF）等生长因子可以协同促进修复细胞的分化增殖和基质合成，最终促进组织修复。若病原性刺激持续存在不断合成炎症介质，IL-1ra、TGF-β 等负反馈调节机制不足以限制过强的炎症反应，最终导致组织坏死。

随着当代分子生物学、分子免疫学研究的进展，对细胞因子的作用和免疫反应的机制的研究已深入到细胞内信号转导水平。在口腔内科学领域对牙髓细胞、牙乳头细胞和牙周膜纤维细胞内的信号转导途径的研究也已起步，通过对细胞内信号转导机制的研究，不仅能够阐明各种细胞因子的作用机制，而且助于从基因表达调控水平指示牙髓细胞、成牙本质细胞、牙周膜细胞的增殖、分化以及牙髓炎、尖周炎、牙周炎的损伤和修复的分子机制。

然而，关于细胞因子在牙髓病、尖周病过程中的确切作用尚不十分清楚，因此，研究细胞因子对组织细胞功能的调节作用以及细胞因子之间的相互关系，不仅有助于认识和揭示牙髓病、尖周病的发病机制，而且对于有效地利用细胞因子的调节作用指导和应用于临床也具有潜在的意义。

（牛忠英）

第四章　牙周病的免疫学

第一节　牙周病变过程中的宿主反应

在口腔内，牙周组织不断受到细菌和机械的刺激，牙周炎作为感染性疾病，它的发生、发展除取决于致病菌的侵袭力与数量外，还取决于菌斑细菌及其产物激发宿主产生的一系列免疫炎症反应。在牙周病变过程中，宿主反应可以分为四个阶段。

一、第一阶段：牙龈上皮和血管成分反应阶段

沉积在牙面上靠近龈缘的菌斑细菌会释放大量的代谢产物包括一些对组织有毒性的脂肪酸如丁酸、丙酸，对白细胞有趋化作用的短肽如N-甲酰-甲硫氨酰-亮氨酰-苯丙氨酸（FMLP），和来自革兰阴性菌的脂多糖，这些因子可能通过结合上皮进入结缔组织，此外，结合上皮合成的一些炎症介质如白细胞介素1（IL-1），前列腺素E_2（PGE_2）和基质金属蛋白酶（matrix metaloproteinases，MMPs）也能通过结合上皮进入结缔组织，通过这些机制，牙龈的血管出现炎性改变，中性白细胞向菌斑趋化移动，细菌成分如脂多糖能直接激活牙龈血管内皮细胞或间接通过诱导牙龈结缔组织的其他细胞释放炎症介质，包括血管周围肥大细胞释放组织胺、巨噬细胞、成纤维细胞释放前列腺素和IL-1β，脂多糖也能间接激活补体系统从而对牙龈血管和其内皮细胞发生作用。

牙龈龈沟上皮是最直接受到细菌及其产物侵害的部位，它除了通过屏障作用以及通过快速的表层细胞更新作用对宿主抵御细菌的定植提供保护作用外，上皮细胞间存在的吞噬细胞和特定的淋巴细胞亚群对防御细菌通过沟内上皮侵入结缔组织起着重要作用。有大量证据表明，沟内上皮的角质细胞能对细菌及其产物的刺激作出反应，产生一系列炎症介质和细胞因子，细菌与角质细胞的相互作用导致角质细胞的激活，从而表达出一系列的炎症介质，将炎症信号传入上皮下微血管、进入诱导炎症反应，这是炎症的最早阶段。

二、第二阶段：急性炎症反应阶段

首先是上皮下血管的激活，表现为血管通透性的增加，中性白细胞粘附分子的表达，中性白细胞激活因子的产生，从而导致血浆成分包括急性期蛋白渗出的增加，进入龈沟液，中性白细胞的游出在血管周围形成浸润。组织中血浆成分的增加会导致局部补体系统和血浆素的激活，从而加剧炎症反应，并使血管内皮细胞进一步激活。

在这个过程中，大量的中性白细胞游出构成了局部宿主防御的重要部分。中性白细胞离开炎症扩张的血管，沿着趋化因子梯度穿过结缔组织和结合上皮，在龈下菌斑和牙龈组织之间形成一个屏障，这些细胞能够吞噬和杀灭细菌，并阻止龈下菌斑的根尖向及侧向扩展。白细胞离开血管进入组织受血管内皮细胞和白细胞表面表达的粘附分子的调节，针对特定白细胞亚群的特异性粘附分子决定哪群细胞游出进入组织，局部的免疫炎症反应正是由进入组织的白细胞的功能以及影响这些细胞功能的介导因子所决定的。

三、第三阶段：免疫反应阶段

单核细胞的激活标志着免疫反应阶段的开始，炎症开始后，从血管游出的细胞很快变成以单核细胞为主，激活的血管内皮细胞表达细胞粘附分子1，它选择性地结合单核细胞，使它们离开小血管进入组织，同时T淋巴细胞和B淋巴细胞也大量游出浸润入组织。在抗原和细胞因子的存在下，这些淋巴细胞开始增大、分裂、形成$CD_4{}^+$和$CD_8{}^+$细胞克隆，B细胞分化成产生抗体的浆细胞。

在细菌的刺激下，巨噬细胞通过抗原非特异性机制激活，然后激发免疫反应并增强炎症反应，激活的巨噬细胞分一系列细胞因子，并表达影响抗原特异性免疫反应的表面受体，受脂多糖刺激的巨噬

细胞可产生干扰素γ（IFNγ）、肿瘤坏死因子α（TNF-α）、转化生长因子β（TGF-β）、白细胞介素1α和β（IL-1α，IL-1β），白细胞介素6（IL-6），白细胞介素10（IL-10），白细胞介素12（IL-12），白细胞介素15（IL-15），单核细胞趋化蛋白、巨噬细胞炎症蛋白、基质金属蛋白酶、前列腺素等。巨噬细胞的这些产物可以在以下三方面影响局部环境：①产生的趋化因子使得更多的单核细胞和淋巴细胞进入局部组织；②产生的前列腺素E_2、基质金属蛋白酶和IL-1等因子一方面促进胶原的降解，另一方面干扰局部成纤维细胞的代谢，使其胶原酶的产生增加，而胶原的合成减少；③激活抗原特异性CD_4T淋巴细胞，使其分化并产生细胞因子辅助B淋巴细胞分化和抗体产生。

除局部产生的特异性抗体外，循环中的抗体无论从量还是从重要性来讲都远胜于局部产生的抗体，绝大多数牙周炎患者都存在针对牙周致病菌抗原的体液免疫反应，这种反应可能由于龈下菌斑细菌和其成分进入局部淋巴结和经循环到脾脏所致，循环抗体的滴度可能很高，但生物活性通常很低。

四、第四阶段：转归阶段

上述的局部的细胞和体液反应在极大多数情况下足以应付菌斑细菌的挑战，感染得到控制，炎症逐渐消退。但至少在下列两种情况下，组织会发生进一步的破坏，一是特殊的菌斑细菌和其产物抑制了宿主防御机制的关键部分，如有的菌斑细菌能产白细胞毒素和对中性白细胞有毒性作用的短链脂肪酸和多胺，从而干扰中性白细胞的功能，有的细菌成分能改变T、B淋巴细胞的反应导致低效抗体的产生，牙周细菌还能产生蛋白酶分解IgG的Fc段和补体C_3成分，从而干扰吞噬。二是宿主反应的异常，如吸烟，系统性疾病、基因变异等使宿主在菌斑细菌的刺激下产生了更具破坏性的宿主反应。

第二节 吞噬细胞在牙周健康与病变中的作用

吞噬细胞包括中性白细胞、单核细胞和巨噬细胞是机体非特异性免疫系统的重要组成部分，也是机体抵御感染的第一道防线，牙周炎作为细菌感染性疾病，吞噬细胞尤其是中性白细胞在宿主抵御牙周致病菌感染的机制中起着关键性的作用。中性白细胞数量的减少或功能的障碍，如周期性中性白细胞减少症，Chediak-Higashi综合征、白细胞粘附缺陷综合征，都会导致患者出现非常严重的牙周感染。

一、中性白细胞和巨噬细胞的功能

血管中的单核吞噬细胞和中性白细胞离开血管定向移动，进入组织到达细菌感染的部位是炎症反应的一个基本方面，吞噬细胞的这种运动需要与血管内皮的粘附，对细菌产物的识别，伸出伪足穿过血管壁进入组织，然后吞噬细胞趋向细菌入侵的部位，吞噬并杀灭细菌，任何一个环节的障碍都会严重影响吞噬细胞的功能发挥。

中性白细胞的最重要的功能是吞噬和杀灭细菌，但单核细胞在离开血管进入组织成为巨噬细胞后，还有一系列不同的功能，巨噬细胞的功能根据其所处的组织部位不同而异，一般分为这样两方面的功能：一是主要作为吞噬细胞，吞噬和破坏外侵的微生物和不溶性颗粒异物，如肺部和腹腔的巨噬细胞；二是消化处理外源性物质（主要是抗原），并将处理过的抗原呈现在表面，使T淋巴细胞识别抗原，从而激活特异性免疫反应。

中性白细胞作为急性期炎症反应的主要吞噬细胞，它的功能发挥需经过下面一系列分子过程：刺激信号的产生、对信号的识别、向信号产生的部位移动、对入侵者的识别、吞噬、最后表现为杀菌活性。

信号的产生：对中性白细胞产生趋化作用的信号主要来自细菌产生的短肽，如FMLP，补体系统激活后产生的C_{5a}，IL-8和花生四烯酸代谢产物如白三烯B_4（leukotrine B_4）。

对信号的识别：中性白细胞表面存在特异的趋化因子受体，通过这些特异的受体识别趋化因子。

向感染部位移动：中性白细胞和单核细胞通过相似的机制离开血管进入组织。中性白细胞首先通过其表面的粘附糖蛋白分子与血管内皮细胞表达的选择素（selectin）相互作用滞留于血管内皮表面，并进一步通过表面的整合素CD_{11}/CD_{18}（integrin）与内皮细胞粘附。当中性白细胞穿过内皮后，即沿趋化因子的浓度梯度向感染部位移动。

识别入侵者：调理在这个过程中发挥着重要作用，中性白细胞通过其表面的受体，特异性地识别被调理素结合的入侵微生物，这一类受体包括：①补体受体，在吞噬细胞表面存在四种结合补体的受体，补体受体1（CR_1）结合C_{3b}和C_{4b}，通过CR_1与C_{3b}结合不能刺激吞噬但能增强Fcr受体与IgG结合后的吞噬和杀菌活性。CR_3和CR_4特异性地与灭活的C_{3b}结合能有效地刺激吞噬，是非免疫调理的重要机制。②Fc受体，Fc受体是一组能与免疫球蛋白的Fc段结合的表面分子，不同类型的受体能结合一种或少数几种同种型（isotype）的免疫球蛋白，通过Fc受体与免疫球蛋白的结合后可激活吞噬细胞的一系列生物过程，包括吞噬、抗体依赖性细胞毒、免疫复合物的清除、脱颗粒、激活呼吸暴发过程和释放炎症介质。特异性地与IgG、IgE和IgA结合的Fc受体，分别被称作FcγR、FcεR和FcαR。FcγR存在三种主要亚型：FcγRⅠ（CD_{64}）、FcγRⅡ（CD_{32}）和FcγRⅢ（CD_{16}），它们的分子结构和大小、抗原特性与配体的亲和力和特异性以及细胞的分布不同，FcγRⅠ属高亲和力的受体能与单体的IgG_1、IgG_3和IgG_4结合，FcγRⅡ和FcγRⅢ是低亲和力的受体，只能与聚合体的IgG结合，FcγRⅡ和FcγRⅢ都能与IgG_1和IgG_3结合，但只有FcγRⅡ能与IgG_2结合，IgG_2是细菌多糖抗原刺激诱导的主要IgG亚型。人体中性白细胞表达两种Fc受体：FcγRⅡA和FcγRⅢB，FcγRⅡA存在两种结构和功能不同的同位型，纯合子的FcγRⅡA-H131能有效地与IgG_2复合物结合，而纯合子的FcγRⅡA-R131则不能，杂合子介于两者之间，它们的区别在于131号位置氨基酸残基的不同，FcγRⅡA-H131在131号位置上为组氨酸而FcγRⅡA-R131在131号位置上为精氨酸。FcγRⅢB也存在两种等位型，它们间有四个氨基酸残基包括两个糖化位置的不同，但未发现它们在结合IgG_1或IgG_3上有差别。

吞噬：当中性白细胞与包被细菌的调理素结合后，其细胞膜向外突起包裹细菌，然后内吞形成吞噬体（phagosome），吞噬体与溶酶体（lysosome）融合形成吞噬溶酶体（phagolysosome），细菌在那里被杀灭、分解，这是细胞内杀菌机制，中性白细胞还能将其颗粒中的物质释放到细菌所在部位附近，从而杀灭细菌，这是细胞外杀菌机制，这会破坏较多的正常组织。

吞噬细胞的杀菌过程：中性白细胞对内吞细菌的杀灭主要通过其胞内的两类颗粒：苯胺蓝颗粒（azurophilic）和特异性颗粒，苯胺蓝颗粒含有酸性水解酶，髓过氧化物酶（mycloperoxidarc）和溶菌酶，以及一些抗菌蛋白，特异性颗粒含有溶菌酶和乳铁蛋白。一旦被激活后，中性白细胞一方面通过呼吸暴发（respinatory burst）产生大量活性氧，启动氧依赖性抗菌机制，另一方面通过其含有的大量酶类和抗菌蛋白启动非氧依赖性抗菌机制。

中性白细胞的抗菌系统

非氧依赖性

髓过氧化物酶

防御素（defensins）

通透性诱导蛋白（permeabilty-inducing protein）

组织蛋白酶G（cathepsin G）

弹性蛋白酶（elastase）

蛋白酶S（proteinase S）

溶菌酶（lysozyme）

乳铁蛋白（lactoferrin）

氧依赖性

髓过氧化酶介导的：次氯酸、氯胺

非髓过氧酶依赖的：H_2O_2、O_2、OH^-等

二、牙周病变过程中的吞噬细胞

1．牙周细菌是如何逃避吞噬细胞的　表面的多糖荚脂是细菌与宿主免疫系统接触的第一成分，通常表面荚脂是细菌的重要毒性因子。荚脂多糖可能通过干扰吞噬细胞的吞噬而增强细菌的毒力，干扰的机制主要是阻止调理，荚脂多糖通常是酸性，含尿酸、唾液酸、磷酸或丙酮酸残基，这种带阴离子的亲水的多糖表面可能降低与吞噬细胞的疏水性相互作用或阻止细菌表面结构对补体的激活，即使表面有补体存在，荚脂也可能阻止补体与巨噬细胞表面补体受体的结合，还能阻止抗体与细菌表面结构的结合。

多数细菌，特别是其脂多糖能刺激血管内皮细胞和吞噬细胞表达表面粘附分子，选择素（selectin）被认为是介导血管内皮细胞与中性白细胞的早期粘附从而将中性白细胞定位于炎症部位的重要粘附分子，如果这种早期粘附机制障碍，如白细

胞粘附缺陷Ⅱ综合征（leukocyte adhesion deficiency Ⅱ syndrome），则会造成危及生命的严重感染。对牙周细菌的研究显示，牙龈卟啉单胞菌（P.g）和幽门螺杆菌（Helicobacter pylori）无论是全细胞成分、脂多糖还是胞壁成分都不能有效地促进选择素的表达，牙龈卟啉单胞菌的脂多糖还可能阻止其他细菌对选择素表达的促进作用。牙周细菌的这种特性对减少中性白细胞向感染部位集中从而利于细菌的定植起重要作用。

牙周细菌还能产生一些破坏吞噬细胞的毒性因子，如放线共生放线杆菌（A.a）产生的白细胞毒素，它能通过在靶细胞膜上形成孔道从而导致靶细胞裂解，人体中性白细胞、淋巴细胞、单核细胞和NK细胞都对其敏感。

除上述机制外，牙周细菌还能通过其他途径逃避吞噬细胞的识别和杀灭，其中之一是进入宿主细胞内，一旦致病菌进入宿主细胞内，它完全逃避了补体、抗体及吞噬细胞的作用，假结核耶尔森尔菌（Yersinia pseudotuberculosis）能利用培养的细胞表面整合素（integrin）受体进入细胞内，百日咳杆菌（Bordetella pertussis）也是与整合素受体结合然后进入巨噬细胞内，鼠伤寒沙门菌（Salmonella typhimurium）通过培养细胞的上皮生长因子（EGF）受体进入细胞内，牙龈卟啉单胞菌被发现能进入培养的牙龈上皮细胞内，放线共生放线杆菌也能进入原代培养的上皮细胞内，它们也是通过受体介导的内吞作用（endocytosis）进入细胞内。细菌能够特异性地识别宿主细胞的某些表面受体，并利用它们作为进入胞内的门户，提示这些细菌可能有类似于受体自然配体的表面结构，这构成了研究宿主与细菌相互作用的一个新的领域。

2. 吞噬细胞功能的异常　早发性牙周炎（early-onset periodontitis，EOP）的许多患者通常有不同程度的吞噬细胞功能障碍，研究得最多的是局限性青少年牙周炎（localized juvenile periodontitis，LJP），大约75%的LJP患者，其中性白细胞，无论是外周血的，还是病变部位的，无论是针对内源性趋化因子，如C_{5a}、IL-8、白三烯B_4，还是针对外源性趋化因子，如细菌产生的FMLP，都表现为趋化运动功能减弱。中性白细胞功能异常的分子基础包括针对趋化因子C_{5a}、IL-8、FMLP受体数目的减少甚至有受体功能的异常及表面糖蛋白GP110数量的减少，也有研究显示在受体后的信号传递过程中存在异常，包括：细胞膜钙通道的异常，胞浆钙反应异常，5-脂氧化酶活性异常，细胞内二酰基甘油（diacyl glycerol）的增加和甘油二酯激酶（diglycerol kinase）活性的减弱，信号传导机制的障碍导致在中性白细胞的趋化功能中起关键作用的蛋白激酶C功能减弱。LJP患者的中性白细胞还表现为对吞噬的细菌杀灭功能的异常，它们能够吞噬放线共生放线杆菌，但不能杀灭吞噬的放线共生放线杆菌，可能与吞噬体不能与溶酶体有效融合有关。

牙周炎以牙周软、硬组织的丧失为特征，这种组织破坏模式提示存在对炎症的转归与修复的调控机制发生了异常，单核吞噬细胞是调节炎症转归与修复的主要细胞，单核吞噬细胞反应的异常可能导致炎症转归与修复的异常。有研究发现在成人牙周炎病变部位，缺乏产生IL-4的T细胞，IL-4能抑制单核吞噬细胞分泌细胞因子和前列腺素E_2，还能抑制单核吞噬细胞表达与脂多糖结合的受体CD_{14}的表达，并导致单核细胞凋亡，因此，IL-4是单核细胞的负调节因子，它的缺乏可能是导致牙周炎症过程中组织破坏的一个机制，尽管目前对牙周炎部位IL-4阳性T细胞缺乏的原因尚不清楚。

第三节　牙周炎过程中的特异性免疫反应

一、诱导免疫反应的牙周致病菌的抗原特性

牙周炎是龈下菌斑微生物感染所致，虽然引起牙周炎的致病微生物非常复杂，但牙龈卟啉单胞菌（P.gingivalis）、放线共生放线杆菌（A.actinomycetemcomitans）和福氏类杆菌是牙周炎最主要的致病菌。

1. 牙龈卟啉单胞菌　成人牙周炎患者的血清和龈沟液都存在高水平的抗牙龈卟啉单胞菌抗体，牙龈卟啉单胞菌诱导机体产生特异性免疫反应的主要抗原有：

纤毛（fimbriae）：牙龈卟啉单胞菌利用其纤毛粘附到牙龈组织表面，牙龈卟啉单胞菌的纤毛是弯曲的、单链的纤状结构，直径5nm，长33nm，纤

毛蛋白（fimbrillin）是非血凝性、单体、43kD蛋白质，等电点为6.0，纤毛蛋白的抗原性与纤毛的抗原性不同，编码主要纤毛亚单位蛋白的基因fimA正已被克隆，牙龈卟啉单胞菌ATCC33277的fimA变异株缺乏表面纤毛，从而失去对培养的牙龈成纤维细胞和上皮细胞粘附的能力。最近，牙龈卟啉单胞菌的一个72kD的表面蛋白被认为是一种新的纤毛（Pg-Ⅱ fimbriae）亚单位蛋白，它不同于由43kD纤毛蛋白组成的纤毛（Pg-Ⅰ fimbriae）。来自成人牙周炎、快速进展性牙周炎和牙龈炎患者的血清含有高滴度的牙龈卟啉单胞菌纤毛特异性IgG抗体和低水平的IgA和IgM，而来自局限性青少年牙周炎和健康者的血清其牙龈卟啉单胞菌纤毛特异的IgG、IgA和IgM水平则非常低，对纤毛特异性的IgG的进一步分析显示，IgG_3是主要亚型，其次为IgG_1，IgG_2和IgG_4。

荚膜多糖（capsular polysaccharide）：细菌的荚膜具有下列功能：细菌的理化屏障、保护细菌防止脱水干燥和抵御中性白细胞的吞噬，牙龈卟啉单胞菌的外膜周围有约15nm厚的致密不定形的荚膜，主要由多糖组成，从牙龈卟啉单胞菌A7A1-28提取的荚膜多糖抗原分析显示，它由葡萄糖、氨基葡萄糖、氨基半乳糖和氨基半乳糖-尿酸组成，用荚膜多糖抗原免疫小鼠降低了感染的严重程度，但并不能阻止感染。牙周炎病人的抗荚膜多糖的抗体水平非常低，利用牙龈卟啉单胞菌ATCC33277进行抗原活性分析，发现极大部分抗体结合活性位于全细胞蛋白成分，少量的位于脂多糖、几乎没有位于荚膜多糖。

血凝素（hemagglutinin）：牙龈卟啉单胞菌的具有血凝活性的粘附素（HA-Ag2）是该种的共同抗原成分，这个能结合细胞的非纤毛表面蛋白（HA-Ag2）至少由两条肽链组成33kD和38kD，它们至少有一个共同的抗原决定簇。对8名成人牙周炎和6名健康者的血清学研究显示，他们都含有针对HA-Ag2的一条或二条肽链的至少一种类型的抗体（IgG、IgA或IgM），说明HA-Ag2是牙龈卟啉单胞菌的一个主要抗原。

脂多糖（lipopolysaccharide）：牙龈卟啉单胞菌的脂多糖与典型的革兰阴性菌的脂多糖不同，它缺乏庚糖和乙酸-3-脱氧辛酮糖酸（KDO），许多类型的牙周炎，如青少年牙周炎、成人牙周炎、快速进展性牙周炎患者的血清都存在高滴度抗牙龈卟啉单胞菌脂多糖的抗体，主要是IgG_2，其次为IgG_1，IgG_3和IgG_4。

蛋白抗原：牙龈卟啉单胞菌W50的外膜蛋白含75，57，51，46，35，19kD 6种蛋白抗原，对牙龈卟啉单胞菌381的外膜蛋白抗原研究显示成人牙周炎患者的抗体，主要与高分子量蛋白（82，57和44kD）反应，快速进展性牙周炎患者的抗体，主要与低分子量的蛋白（44，27，25和18kD）反应。利用牙龈卟啉W83制备蛋白抗原进行免疫印迹试验发现55，47和40kD蛋白质是它的主要表面抗原。对快速进展性牙周炎患者的血清是研究揭示针对牙龈卟啉单胞菌的抗体，主要针对它的蛋白成分。

2. 放线共生放线杆菌（A. actinomycetemcomitans） 局部性青少年牙周炎（LJP）患者通常有高水平的抗放线共生放线杆菌抗体，近来有研究显示，严重的成人牙周炎患者也是同样有高水平的抗放线共生放线杆菌的抗体。

血清型特异的碳水化合物：放线共生放线杆菌分成a，b，c，d，e血清型，血清型a，b，c的免疫决定性抗原是多糖，各自特异的碳水化合物已被分离和纯化。与血清型b特异的多糖起反应的抗体，主要是IgG_2。

脂多糖：放线共生放线杆菌的脂多糖具有广泛的免疫活性和内毒素活性，局部性青少年牙周炎（LJP）、广泛性青少年牙周炎（GJP）和成人牙周炎患者的血清抗放线共生放线杆菌脂多糖的IgM抗体明显升高，Farida等认为与其他类型牙周炎相比LJP患者的血清抗放线共生放线杆菌脂多糖的IgG抗体滴度明显升高。

白细胞毒素（leukotoxin）：白细胞毒素是放线共生放线杆菌产生的一个蛋白质，分子量为115kD，等电点在8.2和8.5间，90%以上的LJP患者血清有能中和白细胞毒子的抗体。

GroEL样蛋白（GroEL-like protein）（64kD）：约一半的局限性青少年牙周炎和快速进展性牙周炎患者的血清能与这个从放线共生放线杆菌Y4提出的64kD的蛋白质反应，当将生长于30℃的细菌转种到42℃环境，该蛋白的产生明显增加，对其N末端的氨基酸序列分析显示GroEL与大肠杆菌的一个热休克蛋白具有87%的相同性，与人热休克

蛋白 hsp 60 的相同性为 48%。

纤毛（fimbriae）：新鲜的放线共生放线杆菌分离株有纤毛，约 5nm 直径，几个毫微米长，抗纤毛抗血清能抑制放线共生放线杆菌的粘附，与抗血清反应的是 54kD 的蛋白质。

蛋白抗原：放线共生放线杆菌的全菌蛋白有 13 条主要区带（14-78kD），极大部分广泛性青少年牙周炎患者血清与 40 和 70kD 蛋白抗原反应，局限性青少年牙周炎患者的血清主要与 29kD 的蛋白抗原反应，外膜蛋白有 19，24，35 和 67kD 四个主要蛋白抗原能与局限性和广泛性青少年牙周炎及健康对照者的血清都起反应，但 Wilson 等的研究显示局限性青少年牙周炎患者血清中对放线共生放线杆菌 Y4 29kD 外膜蛋白的 IgG 水平明显高于健康对照。

3. 福氏类杆菌（B. forsythus） 福氏类杆菌是一类用常规培养难于分离鉴定的牙周细菌，因此对它的研究较少，它常见于难治性牙周炎患者病变部位牙周袋内，对 119 名牙周炎患者血清中抗牙周致病菌抗体水平的研究显示，21%的患者存在高滴度的抗福氏类杆菌抗体水平。

4. 糖、蛋白质、脂类抗原的相对重要性 蛋白抗原刺激 IgG_1 和 IgG_3 反应，而多糖抗原刺激产生的是 IgG_1 和 IgG_2 或主要是 IgG_2 抗体。对牙周炎患者血清 IgG 亚型分析显示，IgG 水平明显高于健康对照组，对快速进展性牙周炎的抗牙龈卟啉菌抗体，IgG 亚型分析显示，主要的 IgG 亚型为 IgG_2 和 IgG_3，依次为 $IgG_2 > IgG_3 > IgG_1 > IgG_4$，对抗放线共生放线杆菌的抗体，也有类似的发现高水平的血清细菌特异性 IgG_2 抗体，说明牙周致病菌表面的多糖抗原是刺激宿主体液免疫的重要抗原。

二、牙周病的局部和全身体液免疫及反应

1. 局部体液免疫反应 唾液中存在大量的 IgA，这是粘膜表面体液免疫反应的主要抗体类型，在青少年牙周炎患者，唾液中抗放线共生放线杆菌的 IgA 水平没有多大变化，而 IgG 水平明显升高，因此，唾液 IgG 抗体水平的升高有一定的诊断意义。也有报道唾液抗菌斑细菌的抗体 IgA 和 IgG 对宿主起一定的保护作用，然而多种牙周致病菌会产生分解 IgG 和 IgA 的蛋白酶。

表 10-4-1 血清中抗牙龈卟啉单胞菌抗体水平

牙周病类型和抗原类型	血清抗体水平			IgG 阳性率		
	升高	无变化	研究者	病人	健康者	研究者
局限性青少年牙周炎						
全菌细胞	IgG,A	IgM	Schenck 等	30%～40%	0%	Schenck 等
全菌细胞	IgA,M	IgG	Ebersole 等			
全菌细胞	IgG	IgM,A	Mouton 等	27%	23%	Mouton 等
纤毛	IgG,A,M		Ogawa 等			
广泛性青少年牙周炎						
全菌细胞	IgG	IgM,A	Mouton 等	50%	23%	Mouton 等
快速进展性牙周炎						
全菌细胞	IgG(A,M)		Chen 等	33%～53%	23%～31%	Chen 等
全菌细胞	IgA	IgG,M	Schenck 等	0%	0%	Schenck 等
纤毛	IgG,A,M		Ogawa 等			
成人牙周炎						
全菌细胞	IgG(A,M)		Ebersole 等	34%	7%	Gumsolley 等
全菌细胞	IgG,A	IgM	Schenck 等	42%～52%	0%	Schenck 等
全菌细胞	IgG	IgM,A	Mouton 等	50%	23%	Mouton 等
纤毛	IgG,A,M		Ogawa 等			
牙龈炎						
纤毛	IgG,A,M		Ogawa 等			

龈沟液中也存在抗菌斑细菌的特异性抗体 IgG、IgA 和 IgM，但它们的水平与牙周健康状态和病变严重程度不存在相关关系。

2. 全身体液免疫反应　对牙周病变过程中的特异性体液免疫，特别是对不同类型牙周炎患者血清中抗牙龈卟啉菌抗体水平和抗放线共生放线杆菌抗体水平，已有大量的研究（表 10-4-1 和表 10-4-2）。

表 10-4-2　血清中抗体放线菌放线杆菌水平

牙周病类型和抗原类型	血清抗体水平			IgG 阳性率		
	升高	无变化	研究者	病人	健康者	研究者
局限性青少年牙周炎						
全菌细胞	IgG(A,M)		Ebersole 等	30%～82%	0%～14%	Ebersole 等
B 细胞特异性糖、脂多糖	IgG		Wilson 等	74%		Wilson 等
白细胞毒素、多糖	IgG		Ebersole 等	62%～70%	3%～8%	Ebersole 等
广泛性青少年牙周炎						
全菌细胞		IgG	Genco 等	36%	8%	Ebersole 等
白细胞毒素、多糖	IgG		Ebersole 等	36%～45%	4%～8%	Ebersole 等
快速进展性牙周炎						
全菌细胞	IgG(A,M)		Gunsolley 等	26%～44%	4%～6%	Gunsolley 等
全菌细胞	IgG,A	IgM	Schenck 等	33%～55%	0%～11%	Schenck 等
B 细胞特异性糖		IgG	Lu 等			
成人牙周炎						
全菌细胞	IgG,A,M		Ebersole 等			
全菌细胞	IgG,A	IgM	Schenck 等	23%～58%	0%～11%	Schenck 等
B 细胞特异性糖		IgG	Lu 等			
纤毛	IgG		Saito 等			
白细胞毒素、脂多糖	IgG		Ebersole 等	24%～38%	4%～8%	Ebersole 等

3. 抗牙周致病菌抗体的功能特性　局部和系统的抗牙周致病菌抗体，通过下列机制发挥其抗细菌免疫作用：①通过影响细菌间的聚集和对宿主组织表面的粘附抑制其定植；②通过补体激活，趋化和调理作用，促进吞噬和杀菌；③中和毒素。

Page 等报道，在牙周致病菌感染过程中，有的患者能产生抗牙周致病菌的抗体，而另一些则不能，由于牙周袋中菌群的高度复杂及细菌间交叉抗原的广泛存在，我们同还不能对此现象作出解释，有理由推测，在牙周致病菌感染的亚临床阶段，能够产生足够量的高亲和力的抗牙周致病菌抗体，则能有效地抵御致病菌的感染，而不产生牙周组织的破坏，那些不能产生或产生低亲和力的抗体的宿主则不能有效地抵御致病菌而发生牙周组织的炎性破坏。

三、牙周病过程中的细胞免疫反应

1. Th1 和 Th2 的免疫调节作用　绝大部 T 淋巴细胞根据其表面表达 CD_4 或 CD_8 分子而分为 CD_4^+ 和 CD_8^+ T 细胞，CD_4^+ T 细胞又称为 T 辅助细胞（TH）能识别和结合Ⅱ型 MHC 抗原，CD_8^+ T 细胞又称为 T 抑制/细胞毒细胞（Ts/Tc），能识别和结合Ⅰ型 MHC 抗原。根据细胞因子产生的不同，CD_4^+ T 细胞又可分为 Th1，Th2 和 Th0 三个亚群，Th1 细胞产生 IL-2，IFN-γ，为细胞介导的免疫反应和迟发型过敏反应提供辅助，Th2 细胞分泌 IL-4，IL-5、IL-6 和 IL-10，为 IgG，IgA 和 IgE 反应提供辅助，Th0 细胞产生 IFN-γ，IL-2，IL-4

和 IL-5。

许多学者对 Th1 和 Th2 在牙周病变中的作用进行了研究，由于引导牙周炎的致病菌种类较多，不同的患者，不同类型的牙周炎以及牙周炎的不同阶段宿主反应也不一样，因此，不同的结果间难于相互比较，IL-1 被认为是在牙周病变过程中引起牙槽骨吸收的主要细胞因子，巨噬细胞和 B 细胞都能产生 IL-1，这样就存在两种假设，如果 IL-1 主要由巨噬细胞产生，那么 Th1 细胞通过 IFN-γ 激活巨噬细胞是主要病理机制，而 Th2 细胞通过 IL-4 抑制巨噬细胞则是有益的；如果 IL-1 主要由 B 细胞产生；那么 Th2 细胞通过 IL-4 和 IL-5 激活 B 细胞是重要机制，而 Th 细胞通过 IFN-γ 抑制 Th2 细胞则是有益的。

2. 细胞介导免疫和过敏反应 浆细胞是牙周炎部位组织中浸润的主要细胞，而 T 细胞是早期龈炎的主要浸润淋巴细胞，类似迟发型过敏反应。如是在早期龈炎的细胞反应是保护性的，牙周炎部位的细胞反应是破坏性的，那么，从 T 细胞病变向 B 细胞病变转变则意味着病变从龈炎向牙周炎发展。早期龈炎部位的类似于迟发性过敏反应是由 Th1 细胞介导的，如何转变成浆细胞浸润为主的病变，目前还不清楚，牙周致病菌引起的多克隆 B 细胞激活则可能是其机制之一。同时 Th2 细胞为 B 细胞激活提供辅助。但也有与之完全相反的研究结果，Taubman 等的动物实验研究显示，牙周组织的迟发生过敏反应导致牙槽骨的破坏，Yamashita 等在大鼠形成放线共生放线杆菌特异性的 Th1 和 Th2 克隆，然后将 Th1 和 Th2 克隆细胞分别移植到放线共生放线杆菌感染的大鼠，发现，Th1 介导牙周组织迟发性过敏反应，加重了牙周组织的破坏，而 Th2 则能减轻牙周组织的破坏，因此，目前还不能对 CD_4^+ 细胞亚群（Th1 和 Th2）及其功能（细胞介导免疫和辅助抗体产生），在牙周病变过程中的确切意义作出明确的定义。

3. 巨噬细胞 CD_4^+、CD_8^+ 和自然杀伤细胞（NK）细胞的作用 巨噬细胞：巨噬细胞在宿主防御细菌感染过程中起着关键的作用，它不仅通过抗原递呈启动特异性免疫反应，同时也是效应细胞能吞噬杀死细菌，另外，它还能通过一系列细胞因子的产生调节宿主的免疫和炎症反应，革兰阴性菌内毒素脂多糖刺激免疫细胞主要是单核巨噬细胞，已知人体，至少存在六种脂多糖受体，其中 55kD 的糖蛋白是表达于单核层细胞表面的脂多糖受体，称为 CD_{14}，在革兰阴性菌感染过程中，内毒素刺激引起的单核细胞因子的释放主要通过与 CD_{14} 的相互作用，IL-4 和 IL-13 的抗炎作用也就是通过抑制 CD_{14} 的表达。

4. CD_4^+ 和 CD_8^+ T 细胞 有研究表明在有严重牙周炎的年轻患者存在外周血中 CD_4^+/CD_8^+ 细胞比例的失调，在快速进展型牙周炎患者其外周血的 $CD8^+$ 细胞明显低于健康者，从而导致 CD_4^+/CD_8^+ 细胞比例的升高、说明 CD_4^+/CD_8^+ 比例的失调可能在快速进展性牙周炎的病理机制中起着作用。CD_8^+ T 细胞又可分为两个亚群：产生 IL-10 和 IFN-γ 的细胞毒 T 细胞（Tc）和主要产生 IL-4 的抑制性 T 细胞（Ts）。对牙周炎病变的牙龈组织中细胞因子分析显示不存在 IL-4 和 IL-5，IL-4 为 Ts 细胞活性所必需，因此，由 IL-4 介导的 Ts 细胞的缺乏可能在牙周组织的破坏中具重要意义。

5. 自然杀伤细胞（NK 细胞） NK 细胞是机体，非特异性免疫反应的一部分，能够杀灭病毒感染的或转化的细胞，同时在免疫调节中起一定的作用。对牙周病变组织的免疫组化研究显示，在重度成人牙周炎和快速进展型牙周炎的病变组织中 NK 细胞数多了轻度成人牙周炎的病变组织，经过牙周治疗，随着炎症的消退，病变组织中 NK 细胞数下降，说明 NK 细胞也在牙周病变过程起着作用。

第四节 免疫防治牙周病的可能性

疫苗已被成功地用于许多细菌或病毒的感染的防治，用疫苗防治牙周病可能存在因牙周致病种类的复杂而难于决定哪种抗原用作疫苗。虽然龈下菌斑细胞种类繁多，但目前认为与牙周炎关系非常密切的只有少数几种，如放线共生放线杆菌，牙龈卟啉单胞菌和福氏拟杆菌，也有研究表明，牙周致病菌间存在共同抗原对牙周炎病人的体液免疫反应研究显示，多数快速进展性牙周炎患者抗牙龈卟啉单胞菌和放线共生放线杆菌血清抗体反应阴性，少数患者存在的血清抗体，其亲和力也是较低的，但经过治疗后，阴性转成了阳性，抗体的亲和力也明显增加了，说明牙周治疗激发了有效的体液免疫反应。因此，通过疫苗来防治牙周炎是可能的。

一、主动免疫

牙周致病菌的全菌细胞，外膜成分或合成多肽被用于主动免疫防治牙周炎的研究，结果显示牙周炎的发展可以通过主动免疫而被阻断。

全菌细胞：Klausen 等报道用牙龈卟啉单胞菌全细胞免疫大鼠能引起血清中抗血菌细胞及抗纯化的纤毛抗体，水平升高，而牙龈组织中胶原酶和蛋白酶活性下降，牙周组织丧失减少。Genco 等用灭活的牙龈卟啉单胞菌免疫小鼠发现免疫后的小鼠获得了抵御牙龈卟啉单胞菌入侵的能力，但对牙龈卟啉单胞菌的定植不影响。Kesavalu 等利用 BALB/C 小鼠模型，用牙龈卟啉单胞菌全菌细胞或外膜成分免疫小鼠后并不能完全消除牙龈卟啉单胞菌引起的感染用灭活的牙龈卟啉单胞菌全菌细胞免疫动物能减少结扎线上的牙龈卟啉菌，并阻止感染的扩散，对猕猴用灭活的牙龈卟啉单胞菌全菌细胞免疫后，血清中抗牙龈卟啉单胞菌 IgG 抗体水平明显升高并有效地减少了龈沟部位牙龈卟啉单胞菌的定植数，Persson 等用灭活的牙龈卟啉单胞菌免疫食蟹猴后能抑制牙周组织的破坏。然而用全细胞作抗原进行免疫有可能诱导放大的炎症反应，对多种细菌抗原的广泛的免疫反应有可能刺激对该细胞的过敏反应。

外膜成分：牙龈卟啉单胞菌的纤毛对该菌粘附于口腔组织表面起重要作用，同时又是强的免疫原，Evans 等用高度纯化的牙龈卟啉单胞菌纤毛成分（43kD）免疫悉生大鼠起到了阻止牙龈卟啉单胞菌感染引起牙周组织破坏的作用，牙龈组织中胶原酶，丝氨酸蛋白酶，组织蛋白酶 B 和 L 活性都明显下降，说明牙龈卟啉单胞菌的纤毛可以作为治疗牙周炎的疫苗。用牙龈卟啉单胞菌的外膜成分和多糖蛋白作为抗原免疫动诱导特异性的抗体水平升高，并能阻止牙周病变的发展。

合成肽：要研究合成肽疫苗，首先要阐明介导细菌与宿主组织粘附的特异粘附分子、T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞识别的抗原决定簇，合成的抗原肽通常免疫原性较弱，需要加载体分子来诱导免疫反应，根据牙龈卟啉单胞纤毛蛋白结构合成的多肽在体外能抑制牙龈卟啉单胞菌对唾液包被的羟基磷灰石晶体的粘附，Brant 等对牙龈卟啉单胞菌纤维蛋白的研究证实，它的抗原决定簇位于氨基酸残基 99～110。一个合成的 20 个氨基酸残基的纤毛蛋白多肽免疫悉生大鼠后牙龈组织中酶的水平和骨吸收都降低了。

二、被动免疫

一般来讲，慢性疾病不是反复应用外源性抗体作被动免疫的适应证，然而，用学者对用抗牙龈卟啉单胞菌抗体作防治牙周病的被动免疫进行尝试，Okuda 等用兔抗牙龈卟啉菌血凝素抗血清于金黄地鼠口腔内被动免疫，有效地降低了牙龈卟啉单胞菌的定植，进而在牙周炎病人，用抗牙龈卟啉单胞菌单克隆抗体被动免疫后，选择性地阻止了该菌的再定植，但对牙周状况的改善未见明显作用。将伴放线菌放线杆菌特异的 T 细胞克隆分离后移植到另一群大鼠血液中，明显提高了受者血清中抗体放线菌放线杆菌的 IgG 和 IgM 水平，同时受者牙槽骨的丧失明显减少。

三、今后的方向

DNA 疫苗虽然提出来没几年，但发展很快，代表了该领域的发展方向。DNA 疫苗具有其他疫苗无法比拟的优点：①DNA 疫苗加工起来较减毒病原菌疫苗，蛋白质或重组蛋白疫苗都方便；②DNA稳定，贮存、运输、使用方便；③可以根据抗原的改变非常简便地改变 DNA 序列。许多抗病毒的 DNA 疫苗已在动物体内进行过研究，如乙肝病毒、丙肝病毒、单纯疱疹病毒、HIV、流感病毒等。Lowrie 等用表达麻风杆菌 hsp 65 抗原的基因疫苗免疫 BALB/C 小鼠后有效地形成了细菌介导的结核杆菌感染的能力。牙周致病菌的许多基因已被克隆，利用这些基因形成基因疫苗来防止牙周病也是可能的。

（章锦才）

第五章　口腔粘膜病的免疫学

口腔粘膜病的免疫问题是口腔免疫学的重要组成部分，它包括正常口腔粘膜的免疫功能（见本篇第一章），口腔粘膜病的免疫病理以及口腔粘膜病的免疫治疗。

第一节　口腔粘膜病的免疫病理

人体的免疫功能包括防御、自身稳定和免疫监视等方面。正常的免疫反应是生理性的。异常的免疫反应是病理性的。当机体的免疫功能失调时，就会出现病理性的免疫反应，其结果是导致疾病的发生。免疫功能过高会引起超敏性疾病（外源性抗原）和自身免疫性疾病（内源性抗原），免疫功能过低，则引起反复感染、恶性肿瘤和其他免疫缺陷性疾病。口腔粘膜病中几乎所有疾病都与免疫有关，主要涉及超敏反应性疾病，抗感染免疫反应性疾病，自身免疫性疾病，免疫缺陷性疾病等范畴。其中某些疾病目前已经比较明确了免疫发病机制，而更多的疾病仅观察到了某些免疫异常的表现，尚未揭示免疫病理机制。因此，本章拟将此类疾病其归入“其他与免疫有关的口腔粘膜病”中。

一、超敏反应性口腔粘膜病

（一）超敏反应性疾病的一般概念和机制　超敏反应（hypersensitivity）又称变态反应。一般是指被外来抗原致敏了的机体再次接触该抗原时发生的组织损伤和生理功能紊乱。由超敏反应引起的疾病称谓超敏反应性疾病。根据引发原因、发病机制、临床症状的不同分为Ⅰ型（过敏反应型）、Ⅱ型（细胞毒型）、Ⅲ型（免疫复合物型）、Ⅳ型（迟发型）。近年来又有人提出了Ⅴ型（细胞刺激型）和Ⅵ型（依赖抗体毒型），迄今为止的研究表明，与口腔粘膜病有关的超敏反应主要是Ⅰ至Ⅳ型。

Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ型超敏反应均由免疫球蛋白介导。其中，Ⅰ型必须有与肥大细胞和嗜碱性粒细胞有高度亲和力的IgE参与，变应原——IgE复合物能使细胞脱颗粒，产生和释放生物活性物质，引起速发反应；Ⅱ型必须有与靶细胞表面抗原相结合的IgG或IgM参与，在补体、巨噬细胞或K细胞辅助下造成细胞溶解或损伤；Ⅲ型必须有IgG或IgM与抗原形成一定大小的免疫复合物，在毛细血管内沿基底膜沉积，激活补体，吸引中性粒细胞聚集引起炎症；Ⅳ型超敏反应与抗体无关，是细胞介导性免疫反应，依赖于抗原特异性T细胞。

（二）超敏反应性口腔粘膜病

能引起超敏反应的抗原，称为变应原，变应原可以是完全抗原，或者是必须与体内蛋白结合后才能致敏的半抗原。由于超敏反应的免疫机制是一个十分复杂的问题，各型之间互相亦有影响，所以，临床上遇到的超敏反应性口腔粘膜病往往不是单一型的，常常是各型均有，以某一型为主。因为食物、药物等等都可能作为抗原或半抗原引发口腔粘膜病，因此超敏反应性口腔粘膜病也包涵了药物过敏性免疫反应的疾病。

1. 唇血管神经性水肿（lip angioneurotic edema）　某些食物（如虾、蟹、奶类等）、肠道寄生虫、药物（如青霉素、奎宁等）、花粉、微生物（如尘螨）等进人机体后，促使浆细胞产生IgE。第二次接触这些抗原后，引起与IgE结合的肥大细胞脱颗粒，释放出组织胺，迟反应物质、缓激肽等，使毛细血管通透性增加、引起唇部水肿。镜下可见唇部血管及淋巴管扩张，充血渗出，局限性水肿，伴炎细胞浸润。

2. 药物过敏性炎（drug allergy stomatitis）具有全抗原性的血清制剂、菌苗疫苗、组织均浆、酶制剂等，以及具有半抗原性的诸多药物，如磺胺、阿司匹林、氨基比林等，通过口服、注射、涂搽、敷贴、离子导入、嗅人、含漱等不同途径进入人体后，直接引起或经与体内血清蛋白结合后引起机体产生过敏性抗体，导致过敏反应。镜下可见毛细血管通透性增高、组织水肿、渗出；或有棘层松解、表皮内疱形成；淋巴细胞、浆细胞、巨噬细胞浸润；或组织坏死溃疡，慢性肉芽肿形成；或有溶血

现象、红、白细胞和血小板破坏等。

3. 接触性口炎（contact stomatitis）口腔粘膜接触到过氧化苯甲酰、邻苯二甲酸二丁酯、磷酸三苯酯、自凝塑料内烯酸单体等托牙材料，或者用银汞合金补牙，或者某些唇膏涂布唇红部，或者进食含有某些色素和调味剂的食品糖果后，口腔粘膜出现非特异性炎症，分别称为托牙性口炎、银汞合金性口炎、唇膏性唇炎等。镜下可见粘膜上皮轻度过角化，棘细胞层稍增厚，基底层细胞排列整齐，大量淋巴细胞浸润。

4. 多形红斑（erythema multiforme）有人用电镜在多形红斑病损中找到了直径150nm的病毒；有人报告15%的单纯疱疹病毒感染者发生多形红斑；又有人从多形红斑水疱性皮损中培养出肺炎支原体；还有人用细菌内毒素脂多糖W注射液复制出多形红斑的靶形损害。说明该病不仅是传染因子直接侵入机体所致，而且可能与体内原有的传染性病原体激发机体免疫反应有关。此外，寒冷性多形红斑患者有60%冷凝球蛋白试验阳性，该蛋白可在血管内发生凝聚和沉积，引发血管栓塞、瘀血、皮疹或出血。镜下可见真皮上部血管周围有单核细胞积聚，基底细胞液化变性，沿损伤的基底细胞层有表皮下水疱，疱顶有坏死的角朊细胞。表皮较高处细胞间水肿、细胞变性，导致表皮内多房性水疱。淋巴细胞和嗜中性细胞移出。毛细血管内皮细胞肿胀变性，红细胞溢出。

5. 其他与超敏反应有关的口腔粘膜病　其他尚有一些可能与超敏反应有关的口腔粘膜病，如光化唇炎（actinic cheilitis）、克隆病（局限性肠炎，Crohn syndrome）、白塞病（Behçet disease），其免疫病理机制尚不确切或有不同看法。

二、抗感染免疫性口腔粘膜病

（一）抗感染免疫性疾病的一般概念和机制

抗感染免疫是机体对病原微生物及其毒性产物的抵抗过程，是阻止其入侵，抑制其生长繁殖，杀灭入侵的病原体和解除其毒性产物的生理性保护机制。但是某些病原体（特别是病毒）感染可抑制机体的免疫功能，或某些抗感染免疫反应本身也可能引起机体损伤，由此而引发的疾病称为抗感染免疫性疾病。

抗感染免疫方式可分为先天性免疫（非特异性免疫）和获得性免疫（特异性免疫）。前者是先天具有的，在种系发育进化过程中形成的，经遗传获得的免疫能力，泛指对所有病原体发挥免疫功能。后者是个体生存过程中，经受病原体感染或接种疫苗后获得的免疫能力。特对某一感染过的病原体发挥免疫功能。

根据抗感染免疫的针对物不同，分为抗细胞免疫、抗病毒免疫、抗真菌免疫和抗寄生虫免疫等。其免疫机制均包括非特异性免疫和特异性免疫。体液免疫和细胞免疫在其中发挥主要作用。由细菌、病毒和真菌感染引起的口腔粘膜病均属此类。

（二）抗感染免疫性口腔粘膜病

口腔粘膜在初次接触细菌、病毒、真菌等病原体后，均有抗感染的免疫过程，产生抗体效价增高，免疫细胞浸润等反应，出现发热等临床表现。当病原体毒力较强，机体免疫能力低下时，则出现病程迁延或病原体潜伏等情况，一旦机体抗抵力下降或再次感染时，则引发病理过程。

1. 口腔单纯疱疹（oral simplex herpes）　口腔单纯疱疹病毒（herpes simple virus，HSV）为DNA小疱疹病毒，按血液遗传学分为Ⅰ型和Ⅱ型。前者以口腔及口周皮肤粘膜和腰部以上、脑部感染为主。后者以腰部以下皮肤及生殖器感染为主。感染该病毒后，机体一方面通过屏障结构、吞噬细胞、病毒抑制物、NK细胞、干扰素、发热等非特异性免疫反应抗病毒。另一方面通过产生特异性的HSV中和抗体，发挥ADCC的效应细胞K细胞的协同作用和补体依赖性抗体介导的细胞毒作用，激活Tc和TD细胞等一系列特异性体液免疫和细胞免疫反应抗HSV。与此同时，口腔粘膜亦会发生体液免疫性损伤和细胞免疫性损伤，引起急性发作，称为原发性单纯疱疹。HSV在初次感染后往往能有少部分潜伏于感染细胞内，一旦机体因外伤，上呼吸道感染，月经、过度劳累等引起全身免疫功能下降时，潜伏的HSV又能活跃增殖，此时机体往往对此HSV的免疫应答能力下降，表现为淋巴母细胞转化率、干扰素和巨噬细胞移动抑制因子产生量下降，淋巴细胞杀伤能力下降，引起复发性单纯疱疹。

2. 口腔念珠菌病（oral candidiasis）　念珠菌（Candida）为人体的条件致病菌。人体对其真菌有较强的非特异免疫力。除了完整的皮肤和粘膜对白

念菌的屏障作用之外，正常人血清中存在的聚集因子也可使白念菌聚集而易被吞噬杀伤。因而一般情况下，虽有20%～40%的带菌者，但仍不发病。只有在长期大量使用广谱抗生素，引起菌群失调，白念菌数量剧增并由孢子型转化为菌丝型或者大量使用免疫抑制剂，使机体免疫功能下降时，白念菌才会引起口腔念珠菌病。在抗真菌免疫中，细胞免疫发挥了重要的特异性免疫功能。研究发现继发于胸腺缺陷的T淋巴细胞功能低下的患者，从出生时就易患顽固性皮肤粘膜真菌病，而仅有B淋巴细胞缺陷的病人不易患此病。可见细胞免疫的重要性。

3. 其他与抗感染免疫反应有关的口腔粘膜病　其他与抗病原体免疫反应有关的口腔粘膜病有球菌性口炎（coccus stomatitis）、口腔结核（oral tuberculosis）等。

三、自身免疫性口腔粘膜病

（一）自身免疫性疾病的一般概念和机制

自身免疫反应（autoimmune reaction）是机体对自身成分产生自身抗体或自身反应性效应T细胞，协助机体清除衰老退变的细胞，维持机体内环境稳定的积极机制。当其反应超出一定限度，造成对自身组织和器官的病理损伤，便成为自身免疫性疾病（autoimmune disease）。由于外伤、手术、感染和烧伤等外界因素破坏了自身抗原的组织屏障，或者因物理的、化学的、生物的（如病毒感染）因素解除了自身抗原的被隔离状态，或者由于单核巨噬细胞、T细胞变化及其功能的异常，均可引起机体对自身抗原的免疫反应，将“自己”作为“异己”加以攻击。

自身免疫性疾病非常复杂。按其发病特征可分为原发性和继发性；按其病程特征可分为自限性、延续性和迁延性；按其“攻击”的目标可分为器官特异性和非器官特异性；按其免疫机制可分为Ⅱ型（细胞毒型）、Ⅲ型（免疫复合型）、Ⅳ型（迟发型）、Ⅴ型（细胞刺激型）和混合型。

（二）自身免疫性口腔粘膜病

口腔粘膜病中有不少与自身免疫有关，但目前已能明确的不多。

1. 寻常性天疱疮（pemphigus vulgaris）属器官特异性自身免疫病。患者血清中存在抗棘细胞特异抗体，主要为IgG。直接免疫荧光法证实，在上皮内水疱中，松解的棘细胞周围有这种抗棘细胞抗体形成的荧光环。且该抗体滴度随病情变重而增高。20%～40%患者IgA、IgM、C_3阳性。间接荧光测定显示有自身循环抗体存在。病损区上皮基底膜和基底细胞周围补体沉积。因而属Ⅱ型和Ⅲ型自身免疫性疾病。镜下可见棘层松解，细胞间桥消失，细胞间粘合质溶解，棘细胞水肿分离，上皮内疱形成，疱液内见有单个松解的棘细胞，或有变性的天疱疮细胞。固有层淋巴细胞浸润，嗜伊红细胞和中性白细胞多见。

2. 大疱性类天疱疮（bullous pemphigoid）属器官特异性自身免疫。在基底膜可见到抗基底膜的免疫荧光连续细带状抗体，主要为IgG，部分为IgM。并有少量IgA、IgD、IgE。25%患者存在C_3补体。血清间接免疫荧光检测证实有抗基底膜抗体存在。70%IgG阳性，IgG能激活补体。为Ⅱ型自身免疫性疾病。镜下可见上皮下疱，无棘层松解，基底层无水肿变性，结缔组织内淋巴细胞、浆细胞、组织细胞、多形核细胞浸润。

3. Sjögren综合征（Sjögren syndrome）属非器官特异性自身免疫疾病。患者血清中发现有多种非特异性的循环抗体，如类风湿因子、抗核抗体、抗DNA抗体、抗甲状腺抗体、抗唾液腺导管抗体、抗胃壁细胞抗体、抗SS-A，SS-B抗体，以及免疫复合物。并发现LE细胞、B细胞增多等。单纯性Sjögren综合征患者的HLA-B_8和HLA-DW_3组织相容性抗原的出现率明显增高，说明该病可能是先天性免疫系统异常加之病毒感染等获得性抗原刺激引发的自身免度性疾病。镜下可见唾液腺、泪腺等腺体萎缩，腺管上皮增生，管腔狭窄、阻塞，有上皮-细胞岛形成，周围淋巴细胞浸润。

4. 盘状红斑狼疮（discoid lupus erythematosus，DLE）属非器官特异性自身免疫性疾病。患者血清中存在多种抗自身组织抗体，如抗核抗体、类风湿因子等等。在病损区基底膜处，通过免疫荧光测定可发现由IgG、IgM、补体C_3及纤维蛋白等组成的免疫荧光带，向固有层延伸，称为狼疮带。此即可溶性抗原抗体复合物沉积于基底膜所致。是因遗传因素及外界感染因素影响组织抗原改变和免疫活性细胞识别能力丧失而致的免疫稳定失常。属Ⅲ型自身免疫性疾病。镜下可见基底细胞液化变性。固有

层中结缔组织胶原纤维玻璃样变性、纤维断裂水肿，有密集的淋巴细胞和少量浆细胞浸润。上皮基层中有均质性嗜酸小体。

5. 口腔扁平苔藓（oral lichen planus）　属非器官特异性自身免疫病。有人用自体间接免疫荧光法测得皮肤扁平苔藓（CLP）的粒层和浅表层中存在 LP 的特异性上皮抗原，并证实 OLP 与 CLP 间存在交叉免疫反应。有人发现 OLP 患者血清中 IgA 下降甚至缺如，IgM 下降。在长期糜烂的 OLP 患者中发现有伴发获得性低 γ 球蛋白血症，胸腺瘤、重症肌无力的病例，并有 B 淋巴细胞功能缺陷。有大量证据表明 T 淋巴细胞介导了与 LP 发病有关的免疫反应。用 S-100 蛋白抗血清的免疫组化法检测表明，在 OLP 损害初期，朗格汉斯细胞明显增加，巨噬细胞与淋巴细胞紧密接触。镜下可见上皮过度角化或角化不全，粒层增厚，棘层肥厚。基底细胞液化变性，基底层破坏，基底膜丧失，上皮钉突呈锯齿状。固有层结缔组织中有宽的炎细胞浸润带，主要为淋巴细胞。由此推测 OLP 为Ⅲ型自身免疫性疾病。

6. 其他与自身免疫反应有关的口腔粘膜病　一些尚未肯定但可能与自身免疫有关的口腔粘膜病有良性粘膜类天疱疮（benign mucosa pemphigoid）、Wegener 肉芽肿病（Wegener syndrome，恶性肉芽肿）、复发性口腔溃疡（recurrent oral ulceration，ROU）等。

四、免疫缺陷性口腔粘膜病

（一）免疫缺陷性疾病的一般概念和机制

免疫缺陷（immunodeficiency）是指机体免疫系统在某些体内外因素影响下发生的环节故障。由一个或几个环节故障引起机体免疫应答能力或免疫功能低下而导致疾病，称为免疫缺陷病（immunodeficieny disease）。严重的病原体反复感染和久治不愈是免疫缺陷病的主要特征。自身免疫病和肿瘤发生频率增高是免疫缺陷病的另一特征。

免疫缺陷病按发生特点分为原发性（primary immunodeficiency disease，PID）和继发性（secondary immunodeficiency disease，SID）两类。根据特异性免疫和非特异性免疫，细胞免疫和体液免疫等不同，PID 和 SID 又可细分为若干亚类。例如 PID 即可分为 PID-Ⅰ型（原发特异性免疫缺陷），PID-Ⅱ型（原发非特异性免疫缺陷）和 PID-Ⅲ型（伴有其他先天性疾病的原发免疫缺陷）。

PID 是由先天性的遗传因素和发育因素决定的。SID 则是后天获得的，往往继发于其他疾病或治疗等医源性因素之后。其发病机制基于①免疫组织和免疫器官障碍（癌症转移、放疗损伤）；②免疫细胞功能障碍（皮质激素的抑制、感染影响，物理、化学生物因素抑制，营养影响以及外科手术等因素）；③ Ts 细胞和抑制因子的诱导（恶性淋巴瘤、癌症、胶原病、感染、自身免疫病、代谢异常、肾功能不全等诱导作用）；④免疫细胞和免疫活性因子的渗漏（多种疾病的消耗、分解、丢失作用）。

（二）免疫缺陷性口腔粘膜病

人体具有多道抗感染防线：以抗体、淋巴细胞为主的特异性免疫和以单核细胞、中性粒细胞、补体、细胞因子为主的非特异免疫，在抗感染中发挥相辅相成的作用。免疫缺陷病患者的抗感染防线出现漏洞，因而对细菌、病毒、真菌、支原体、原虫等病原微生物部分或全部丧失抗御能力，因此，几乎所有的免疫缺陷病人均可出现程度不同的口腔内感染，表现为真菌性口炎、球菌性口炎、溃疡、疱疹、糜烂等等。

1. 艾滋病（acquired immunodeficiency syndrome，AIDS）　AIDS 是以细胞缺陷为主的 SID，是由人类免疫缺陷病毒（human immunodeficiency virus-1，HIV-1）感染引发的获得性免疫缺陷病。HIV-1 是一种逆转录病毒，其被膜上有 120kD 分子量的糖蛋白，正常人 CD_4T 细胞表面的 CD_4 分子恰是它的受体。因此一旦感染 HIV-1 后，即与 T_H 细胞结合，将其 RNA 在 T_H 细胞内逆转录为 DNA，并整合到 T_H 细胞的基因中去。经过一段时期的潜伏，在感染其他病毒等因素作用下，受感染的 T_H 细胞被激活，此时带有 HIV-1 基因的 DNA 又转录成 RNA，组装出新的 HIV-1，释放并感染其他正常的 T_H 细胞，如此反复，可导致 T_H 细胞大量死亡，乃至灭绝。从而彻底破坏机体的 T 淋巴细胞系统，使其细胞免疫功能丧失殆尽。同时，HIV-1 还可感染 Mϕ 和神经胶质细胞等从而导致多种功能失常。由于细胞免疫在机体的抗感染免疫中有着极为重要的作用。因此，AIDS 患者的 T_H 细胞缺陷给细菌、病毒等机会感染大开方便之门。

2. 其他免疫缺陷有关的口腔粘膜病 免疫缺陷病患者一般都有机会感染，常在口腔粘膜有表现，如慢性皮肤粘膜念珠菌病、严重联合免疫缺陷病（severe combined immunodeficieny disease, SCID）、网状组织发育不良（reticular dysgenesia）、口腔白斑（oral leukoplakia）等。

第二节 口腔粘膜病的免疫治疗

免疫治疗是指采用免疫制剂、免疫调节药物或其他调节措施对机体进行的功能调节。通常通过增强免疫、调节免疫或抑制免疫方式达到治疗免疫性疾病的目的。一般来说，对于超敏反应性和自身免疫性口腔粘膜病，可采用免疫抑制疗法或抗过敏疗法；对免疫缺陷性口腔粘膜病采用免疫增强疗法；对抗感染免疫性口腔粘膜病则采用免疫调节疗法。此外，对尚未阐明免疫机制，但已发现与机体免疫状态有关的口腔粘膜病，可在治疗方案中针对患者个体的具体情况，适当考虑免疫治疗措施。

一、口腔粘膜病的免疫抑制疗法

免疫抑制疗法适用于药物过敏性口炎、多形红斑、血管神经性水肿，接触性口炎等超敏反应性口腔粘膜病，以及天疱疮、盘状红斑狼疮、扁平苔藓、S-S、复发性口腔溃疡等与自身免疫有关的口腔粘膜病。其中常用药物及其副作用包括：

1. 皮质激素 泼尼松、地塞米松等。片剂口服，或注射剂肌内、静脉注射。本类药物对补体系统、肥大细胞、粒细胞、巨噬细胞、网状内皮系统等有广泛的抑制，从而抑制Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ型超敏反应。同时，还能抑制巨噬细胞产生 HL-1，阻止呈递作用，从而抑制细胞免疫。大剂量长期使用有诸多毒副作用，因而需严格掌握适应证。

2. 细胞毒药物 环磷酰胺（CY），硫唑嘌呤（AZA），6-巯基嘌呤（6-MP），氨甲蝶呤（MTX），环磷酰胺，属烷化剂，能使 DNA、RNA 和蛋白质烷基化，可特异性地杀伤 T 细胞和 B 细胞从而抑制细胞免疫和体液免疫。CY 的主要不良反应有骨髓抑制、脱发、消化道症状、化学性膀胱炎和不育症。AZA 和 6MP 属嘌呤拮抗剂，能阻止天然嘌呤掺入 DNA，损害 S 期细胞，抑制 T 细胞和 IgG、IgM 的合成。其主要不良反应为白细胞减少，肝功能损伤、肾功能损伤和肾内积蓄，以及诱导肿瘤发生。MTX 为叶酸拮抗剂，通过影响叶酸还原酶，使嘌呤和嘧啶核苷酸合成障碍，损害 S 期细胞，抑制淋巴细胞增殖，使致敏淋巴细胞和浆细胞减少。其主要不良反应有肝功能损害和致畸胎。细胞毒类药物与激素类药物的作用机制不一样，有免疫抑制协同作用，故可以联合使用以减轻剂量，使不良反应减少。

3. 其他药物 如氯喹（CQ），片剂口服，有影响 DNA 复制的作用，因而抑制免疫细胞增殖。主要副反应有头痛头昏，皮肤瘙痒、粒细胞减少和视网膜损害。环孢菌素，有抑制 T 细胞作用和抑制 IL-2 等淋巴因子的产生，能选择性地阻碍 T_H 细胞分化。对白塞病眼部病变疗效较好，有白细胞减少、痤疮、高血压、肾功能伤害、高血糖等副反应。

4. 抗淋巴细胞抗体 是将人淋巴细胞免疫动物后得到的抗人淋巴细胞球蛋白（ALG），主要针对 T 细胞，有较强的抑制作用。但因其本身是异种蛋白，有较强抗原性，所以也可能引发过敏反应。

二、口腔粘膜病的免疫增强疗法

适用于化验发现免疫功能低下或免疫缺陷性口腔粘膜病。常用药物及其副作用包括：

1. 左旋咪唑（LMS） 片剂口服，为四咪唑的左旋体。LMS 能增加淋巴母细胞转化率、提高单核-吞噬细胞系统和中性粒细胞的趋化运动和吞噬功能，从而提高细胞免疫和体液免疫，常见副反应为胃肠道反应。偶见粒细胞减少。

2. 卡介苗（BCG） 是减毒的牛型结核杆菌活菌苗。是有效的免疫佐剂，能增强各种抗原的免疫原性，诱导机体产生免疫反应。不良反应包括发热、寒战、局部硬结、溃疡等，视给药剂量、重复次数而定。少数免疫功能太低者，可引起播散性感染。

3. 短小棒杆菌菌苗（CP） 是短小棒杆菌的死菌苗。能产生巨噬细胞化学趋向因子，提高单核吞噬细胞聚集率，并使其激活。同时还能提高体液免疫。不良反应包括发热、寒战、恶心、高血压、肝功能损害和紫癜。

4. 转移因子（TF） 是细胞免疫反应中的一

个关键因子，能将供体的细胞免疫信息转递给受体，使受体的淋巴细胞致敏，提高细胞免疫功能。TF还能增加单核吞噬细胞的趋化性，促进其吞噬免疫复合物。主要不良反应有短暂发热，注射部位红肿等。

5. 胸腺素（thymosin）　是胸腺上皮细胞合成的多肽激素。能诱导胸腺细胞分化成熟，促进胸腺细胞和外周淋巴细胞增殖，提高免疫力。少数患者有注射局部反应，或出现过敏反应

三、口腔粘膜病的抗过敏疗法

对唇部血管神经性水肿、药疹等超敏免疫反应性口腔粘膜病有效。在使用肾上腺素类药物之外，尚可用组胺 H_1 受体拮抗剂及组胺脱羧酶制剂，过敏反应介质阻释剂、钙剂等。有阻止过敏介质合成和释放，竞争性占据组织胺受体，从而降低过敏介质作用等功效。常用药物包括苯海拉明、扑尔敏、敏迪、非那根、氯化钙、葡萄糖酸钙等。使用这些药剂，可以减少激素使用量，提高抗过敏的疗效。

四、口腔粘膜病的中药免疫疗法

人体的免疫系统是一个相对平衡的内稳系统，一旦出现不平衡，机体就会受到损害。中医学理论认为，人体只有保持阴阳平衡，才能正气内存，邪不可干。因此，扶正祛邪作为中医的根本大法，也适用于口腔粘膜病的免疫治疗。研究表明，不少中药具有提高机体免疫功能的效果。有些药物还有双向调节机体免疫状态的功效。因此，对久病难愈，反复迁延，免疫状况不佳的口腔粘膜病患者可考虑中药治疗。

（周曾同）

第六章　头颈部肿瘤的免疫学

近20年肿瘤免疫学的发展突飞猛进，抗肿瘤的单克隆抗体的相继制备成功，不仅推动了肿瘤抗原的研究，也为肿瘤的诊断与治疗开辟了新的途径；多种细胞因子的发现，并利用基因重组工程大量的生产，使肿瘤免疫学的基础和临床研究向前跨出了可喜的一步。

肿瘤免疫学研究的目的，是阐明肿瘤发病的免疫学机制及其发病过程中病员的免疫状态变化，以便为肿瘤的预防、诊断和治疗，探索新的免疫学途径。

本章着重介绍口腔颌面部肿瘤的免疫学基础、免疫学诊断及免疫学治疗。

第一节　头颈部肿瘤的免疫学基础

口腔颌面部是全身的一个重要组成部分，为消化和呼吸系统的门户，全身发生的疾病，可以在口腔中表现出来，口腔的疾病又能影响全身的健康。所以，二者存在着依存的关系。

头颈部组织的免疫受控于全身的免疫系统，但因解剖部位、组织类型不同，而有其免疫学上的特点。机体免疫系统的基本生物学功能是对抗原物质进行免疫应答，口腔粘膜上皮是抗原进入体内的一条途径，抗原穿入粘膜后，先被巨噬细胞吞噬、吞饮及吸附，特别值得一提的是经树突状细胞处理后，抗原提呈给T细胞，使其致敏——感应阶段；受抗原刺激的T、B细胞转化成母细胞后，分裂成致敏淋巴细胞与记忆细胞，开始大量增殖——进入增殖和分化阶段；后者储存有抗原信息，在体内长期存活，如再次遇到抗原，则很快繁殖、分化成效应细胞——反应阶段；体内致敏的淋巴细胞或抗体，与再次进人的特异抗原物质发生免疫反应，力图排除、消灭抗原物质的进人。前者由T淋巴细胞为主参与的反应称为细胞免疫反应，后者由抗体参与的反应称体液免疫反应。

人体与其生存环境之间存在一种“平衡”关系，在正常状态下人体本身也处于一种相对“平衡”状态。从肿瘤免疫学的角度来看，正常人体每天有10^7～10^8细胞突变，而免疫监督系统随之将其消灭；从分子水平看人体细胞基因组中存在癌基因与抑癌基因以及神经-体液免疫系统之间存在多种相互制约的平衡，一旦这种平衡破坏，尤其是免疫监督功能的“失衡”是肿瘤发生的重要原因之一。

一、口腔颌面部癌瘤患者中存在着免疫反应的证据

癌瘤患者中究竟是否存在着肿瘤的免疫反应是肿瘤研究人员所关注的课题。多年来，通过基础与临床研究，证实了以下几点：

（一）癌瘤发生率随年龄而增高

癌瘤显然可以发生在任何年龄，但是大多数口腔癌发生的危险性随年龄而增加，婴儿与老年人恶性肿瘤发生率高，前者是因为免疫系统尚未发育成熟，后者是由于免疫功能紊乱或衰竭。国内一项抽查指出，我国老年人主要是T细胞功能减退，因而老年人罹患多种感染和恶性肿瘤。

（二）原发性免疫缺陷病员中肿瘤发生率增高

动物实验表明：新生小鼠去胸腺后，对多瘤病毒诱发肿瘤的发生率显著增高。人类中，原发性免疫缺陷者恶性肿瘤发生率比正常人群高100倍以上，其主要类型是淋巴网状系统肿瘤。

（三）继发性免疫缺陷病人中肿瘤发生率增高

继发性免疫缺损病人多因是接受了器官移植，而应用免疫抑制剂。在移植受者中，非黑色素皮肤癌和唇癌最常见，恶性肿瘤的发生率随免疫抑制剂用药时间的延长而增高。据报道器官移植术后一年癌症发生率为3%，5年为14%。

（四）头颈部癌肿局部淋巴细胞浸润及淋巴结反应与预后之间的关系

肿瘤的原发灶中有大量淋巴细胞浸润以及区域淋巴结中副皮质区扩大、小淋巴细胞、网状细胞和毛细血管后静脉的内皮细胞增生、淋

巴窦扩张，其内见大量淋巴细胞增生等均表达了细胞免疫反应的增强。经临床长期随访表明，肿瘤组织中浸润的各种免疫细胞数量和病员预后呈正相关。

（五）肿瘤的局部原发病灶消退和转移瘤的消退

人类肿瘤的自发性消退有很多令人信服的报道。最易消退的肿瘤有神经母细胞瘤、肾癌和恶性黑色素瘤。偶有原发灶肿瘤切除后，转移瘤亦消失。这常见于体内肺部转移的肾上腺肿瘤。

二、肿瘤抗原

肿瘤具有抗原性，是肿瘤免疫的前提与基础。关于肿瘤是否有抗原性，通过大量动物实验和临床观察，以及口腔鳞癌单克隆抗体的制备成功，均证实了口腔颌面部肿瘤抗原的存在。

根据肿瘤抗原的特异性分为两类：即肿瘤特异性抗原（tumor-specific antigen，TSA），肿瘤相关抗原（*tumor associated antigen*，TAA）。按肿瘤生成及其诱发生成的原因，分为化学或物理致癌剂诱发的肿瘤抗原、病毒诱发的肿瘤抗原、肿瘤排斥抗原、自发肿瘤抗原和癌胚抗原。此外，恶性黑色素瘤也有自身的特有抗原。

（一）肿瘤抗原特异性

所谓肿瘤特异性抗原，是指肿瘤细胞所特有的，在任何正常组织和其他肿瘤细胞上均不存在。动物实验表明了这种抗原的存在。例如甲基胆蒽（methyl cholanthrene，MCA）诱发小鼠产生肉瘤，若将肿瘤细胞接种给遗传背景相同的纯系小鼠，一定时间后，切除肿瘤。再次接种同种肿瘤细胞时，小鼠有排斥反应，反之未接种肿瘤的小鼠不发生排斥反应。这说明肿瘤有独特的排斥抗原（tumor rejection antigen，TRA）。

人类的某些肿瘤，如恶性黑色素瘤、肾细胞癌、结肠癌等肿瘤的抗原性较强。口腔头颈部的鳞状细胞癌尚未发现特异性抗原。

（二）肿瘤的相关性抗原

肿瘤细胞不仅有 TAA，而且在同种正常组织或不同类型的肿瘤细胞中也存在，只是含量不同。EB 病毒与 Burkitt 淋巴瘤及鼻咽癌密切相关，其抗体效价的高低，是判定病员预后化疗效果的一重要指标，迄今为止 TSA 研究无大的突破。而 TAA 研究却较深入。被广泛用于肿瘤定位诊断和抗体介导的杀伤。

（三）胚胎性抗原

现在发现的人类肿瘤胚胎性抗原有：甲胎蛋白（AFP）、癌胚抗原（CEA）、胚胎硫糖蛋白（FSA）等。

AFP 是由胚胎细胞产生，4～5 月龄胎儿血清浓度最高可为 2.8g/L，出生后 1 周降到 4～10mg/L。AFP 是原发性肝癌的相关性抗原，其含量过高时对确诊肝癌有较重要的意义。

CEA 在血浆中的正常值为 2.5mg/L。CEA 对早期结肠癌诊断的阳性率为 50%，胰腺癌为 100%，由于 CEA 也是肿瘤的相关性抗原，故 CEA 不能作为结肠癌的特异诊断的指标。但是 CEA 含量与肿瘤大小及转移有关。如果手术后，血清中 CEA 含量仍较高，提示肿瘤切除不完全；如果手术数月后再次上升，预示肿瘤可能复发。临床上检测 CEA 用于肠癌、胰腺癌早期辅助诊断和判定疗效的一参考指标。

三、抗肿瘤免疫的效应

抗肿瘤的免疫效应是多途径的，包括特异性和非特异性；细胞免疫和体液免疫。

（一）抗肿瘤的细胞

1. 细胞毒性 T 细胞（CTL）　在肿瘤免疫中起主要作用　CTL 细胞杀伤肿瘤细胞受 MHC Ⅰ类抗原限制，即只杀伤与自己有相同 MHC Ⅰ类抗原的肿瘤细胞。肿瘤病员的淋巴细胞中含有 CTL 细胞或其前身，在白细胞介素 2（IL-2）和丝裂霉素 C 处理过的肿瘤细胞存在下，将病人淋巴细胞体外培养 1 周左右，其对自身肿瘤细胞有很高杀伤活性。经体外培养扩增，回输给病员，可使肿块缩小，个别病员的肿瘤甚至消失。

2. NK 和 K 细胞　前者是自然杀伤细胞（natural killer cell，NK），具有广谱的抗肿瘤活性，对同系、同种甚至异种肿瘤均有杀伤活性。临床研究表明对恶性淋巴瘤的疗效优于实体瘤。后者称为杀伤细胞（killer cell，K），人的外周血、脾脏中均有 K 细胞，但胸导管和淋巴结中不多。K 细胞表面有 IgG 分子的 Fc 受体，对肿瘤细胞的杀伤是通过与肿瘤细胞表面的抗体结合，即抗体依赖性的小淋巴

细胞。

3.LAK细胞（lymphokine activated killer cell, LAK） 即淋巴因子激活的杀伤细胞，是非特异性的肿瘤杀伤细胞，包括NK-LAK和T-LAK细胞，前者由NK细胞衍生而来，无MHC限制性；后者由T细胞衍生而来，有MHC限制性。适应证选择合适的病例，临床上肯定了这一疗法的疗效。

4.肿瘤浸润性淋巴细胞（tumor infiltrating lymphocyte, TIL） 主要来源于实体瘤原发灶中的淋巴细胞，癌细胞转移的淋巴结、癌性胸腹水中的淋巴细胞等。在IL-2作用下，就细胞水平上，其杀伤肿瘤细胞活性比LAK细胞高50～100倍。

5.口腔颌面部肿瘤引流区淋巴结细胞（draining lympho node lymphocyte, DNL） 直接从口腔癌的原发灶中制取TIL细胞存在两个问题：①与发生在内脏器官的肿瘤相比，体积较小，制取的TIL细胞难以达到治疗数量级；②口腔内肿瘤处在一个污染的环境中，直接由原发灶中制取的TIL细胞，往往在培养过程中因污染而失败。然而，口腔头颈部恶性肿瘤80%是鳞状细胞癌，区域淋巴结的转移率在30%左右，临床上行手术切除原发灶的同时，常规行颈淋巴清扫术，其标本中含有大量淋巴结组织。基于以上特性笔者曾对DNL进行了较为详尽地考证，其分离、培养技术与类似方法比较，具有操作简便、扩增效果好；淋巴细胞集落抑制试验、^{51}Cr微量细胞毒和裸鼠移植瘤实验表明DNL细胞杀伤同种异体同类型的肿瘤强于传统的LAK细胞。DNL细胞有望成为基因治疗口腔癌的载体。

6.单核-巨噬细胞 参与识别抗原，并将抗原信息递呈给T、B淋巴细胞且参与杀伤作用。病理检查提示，肿瘤标本中单核-巨噬细胞浸润程度越高，患者的预后较好；反之，预后较差。

（二）抗肿瘤的抗体

分为保护性抗体和封闭性抗体。前者是有益的，后者是有害的。保护性抗体包括细胞毒性抗体、依赖淋巴细胞性抗体和亲细胞抗体3种。①细胞毒性抗体需在补体参与下杀伤肿瘤细胞，多属IgM或IgG类；②依赖淋巴细胞性抗体与肿瘤抗原结合后，其Fc片段与淋巴细胞表面受体结合，使淋巴细胞与肿瘤靶细胞粘附，发挥杀伤作用，此类抗体多为IgG；③嗜细胞性抗体，当体液中该抗体存在时，单核-巨噬细胞包围肿瘤细胞，形成玫瑰花环状，此类抗体也是IgG类抗体。

封闭因子在动物和肿瘤病员血清中均存在，封闭因子与肿瘤细胞存在关系密切，肿瘤切除或痊愈后，封闭因子即消失；反之则出现，封闭因子有特异性，封闭自体或异体同种组织型肿瘤，对不同组织型肿瘤无封闭作用。

四、肿瘤的免疫监视及逃逸

（一）肿瘤的免疫监视

Burnent从机体内环境恒定的概念出发，根据实验和临床观察的事实，提出了肿瘤免疫监视学说。该学说是以T细胞免疫为中心。随着这一学说的进一步发展认为，除T细胞外，NK、单核-巨噬细胞等多种免疫系统都参与免疫监视，而且在不同的肿瘤中各种免疫监视途径也各有不同，这一学说无疑促进了肿瘤免疫的发展，并成为研究肿瘤免疫作用的出发点。虽然目前仍有争议，但已逐渐被多数学者接受。

（二）肿瘤的免疫逃逸

在正常生理情况下，每天10^7～10^8细胞发生突变，宿主的免疫系统能够识别并消灭。如果机体的免疫系统有障碍，不能识别或虽可识别不能消灭，使少数肿瘤细胞繁衍起来，这就是肿瘤免疫逃逸。其机制与以下几方面有关：①肿瘤的抗原性低，由于癌细胞在遗传上很不稳定，易产生变异，逃脱了机体免疫系统的监视；②抑制性抗原，是指能诱导免疫抑制性细胞的抗原。它削弱了机体的监视作用，许多证据表明，在机体内持续增殖的肿瘤，都能产生抑制性抗原；③肿瘤产生抑制性物质，例如前列腺素、肿瘤生长因子；④宿主因素，包括免疫耐受，抑制性细胞，抗体产生和血清抑制因子等。

第二节 肿瘤患者免疫功能的监测

动态监视患者的免疫功能，对分析肿瘤的发展、判断预后和治疗效果，以及治疗方案的制定均有较重要的参考价值。因肿瘤发生部位、组织类型、增殖程度、肿瘤免疫原性及临床分期不同，肿瘤患者的免疫功能表现各异。这是因为肿瘤抑制宿

主的免疫功能造成的。

一、产生细胞因子能力的改变

细胞因子（cytokine）亦称细胞素，系指体细胞所产生的一类高活性、多功能的诱生蛋白。细胞因子种类较多，与肿瘤关系密切的主要有以下五大类：干扰素类（interferon，IFNs）；白细胞介素类（interleukin，ILs）；克隆刺激因子（colony-stimulating factor，CSFs）；转化生长因子类（transforming growth factor，TGFs；肿瘤坏死因子类（TNFs）。

1. IFNs 按抗原性分为 α、β、γ 三种　白细胞和B细胞主要产生 IFNα；二倍体纤维母细胞主要产生 IFNβ；T细胞主要产生 IFNγ；IFN 的抗病毒"谱"很广，几乎所有病毒都可能被其抑制。迄今为止，IFN 在临床上主要用于治疗淋巴系统肿瘤、恶性黑色素等对其他实体瘤疗效欠佳。

2. 白细胞介素（interleukins，ILs）　目前已发现并被国际上确认的 ILs 有 IL1-18，本文仅介绍 IL-2、IL-6、IL-12。IL-2 主要由活化的 Th1 细胞产生。其主要生物活性是促进 CTL 和 NK 细胞增殖；促进B细胞分化和增殖及抗体生成，在免疫应答、免疫调节和抗肿瘤免疫中具有重要作用。IL-6 主要由 Th2 细胞产生，除具有抗病毒、增强 NK 活性外，尚可促进B细胞活化并分泌 IgG，IL-2 与 IL-6 可以相互促诱生。IL-12 是由传代B细胞产生，其对人体抗癌免疫系统有正向的调节作用，主要表现在对 NK 细胞毒性及增殖活性的正向调节；对T细胞活性及增殖的正向调节作用；对 LAK 细胞的诱导和协同诱导作用；以及对上述免疫细胞 IFN-γ 和 TNF 的产生诱导。

3. 克隆刺激因子（colony-stimulating factors，CSFs）　是一类能促进造血干细胞分化成粒细胞和巨噬细胞克隆的一族细胞因子。目前鉴定出4种。其对肿瘤的治疗主要有以下几方面的作用：适于化疗、放疗后，减少或解除骨髓造血功能受抑制状态；用于化疗、放疗前、促进肿瘤细胞进入增殖期，增加肿瘤细胞的敏感性；对骨髓细胞源性 LAK 细胞抗肿瘤活性和增殖有正向调节作用。

4. 转化生长因子（transforming growth factors，TGFs）　有 α、β、γ 三种类型。除由肿瘤细胞产生外，正常组织和细胞中也存在，如肾脏、胎盘和血小板。这一因子除正常的生理功能外，还有促进细胞恶性变和恶性生长的活性。

5. 肿瘤坏死因子（tumor necrotizing factors，TNFs）　有 α、β 两种，前者由单核巨噬细胞产生，后者有淋巴细胞产生。其单独应用的抗肿瘤作用表现在对肿瘤细胞的直接杀伤和阻抑作用；作用于血管内皮细胞，导致血栓形成、阻塞肿瘤血管引起肿瘤组织缺血坏死；激活体内其他抗肿瘤机制；诱导 IFN 和 IL 产生等。

上述细胞因子的产生就恶性肿瘤患者来说，例如恶性黑色素瘤、消化道肿瘤等随着肿瘤的发展呈负相关。一般认为 IL-2、IFN 的含量减少，可能是癌肿患者不能诱导 NK 和巨噬细胞自然抗瘤活性的原因。

二、免疫细胞功能的检测

（一）NK 细胞活性

在正常成人外周血淋巴细胞中 NK 占 3%～5%，在肿瘤监视中有特别重要作用。临床上通过检测其活性来判断患者的免疫功能状况。正常值 ^{3}H-TdR 标记法 46.3%±2.6%。

（二）T淋巴细胞亚群

利用商品化的T细胞亚群受体的单克隆抗体与亚群特异结合，通过荧光标记的方法，测定T细胞亚群的百分率。T细胞亚群的正常值范围：CD_3 66.7% ± 9.8%；CD_4 42.8% ± 11.2%；CD_8 29.8%±7.3%；CD_4/CD_8 1.43%±3.8%。

临床意义：CD_3 代表总T细胞水平，CD_4 具有促进免疫的功能，CD_8 有抑制免疫或细胞毒作用。CD_4 和 CD_8 是一对互相制约的T免疫细胞，在肿瘤患者中 CD_8 往往升高，而 CD_4 降低，测定T细胞亚群对深入了解肿瘤患者细胞的免疫功能有一定意义。

以上标准值由各实验室制定，故仅作参考。

第三节　口腔头颈部肿瘤的免疫学治疗

恶性肿瘤的免疫治疗已有近百年历史。仅是在本世纪80年代之后，随着细胞生物学、分子免疫学及生物工程技术的迅速发展，使恶性肿瘤的免疫治疗有了长足的进步。生物反应调节剂（biological

response modifier，BRM）理论的提出，奠定了肿瘤生物治疗的理论基础，而肿瘤单克隆抗体的制备和基因重组细胞因子的大量生产并商品化，又为临床研究提供了可能。

近10年来，肿瘤免疫治疗研究的主要热点，一是生物调节剂的开发，其中以IL-2、IFN、TNF和CSF的临床应用为多；二是以LAK细胞、DNL细胞为代表的过继免疫治疗与基因治疗的临床初步观察；三是单克隆抗体及肿瘤疫苗的应用研究。

一、细胞因子的临床应用

细胞因子抗癌疗法的一般机制是：①对肿瘤细胞的毒性作用；②激发宿主对肿瘤的免疫作用；③对细胞生长和分化直接间接调节作用；④通过作用于肿瘤性营养血管，干扰肿瘤的生长。⑤刺激造血功能，促进骨髓恢复。

细胞因子抗癌疗效的主要特点有：①由于细胞因子互相作用的复杂性，临床的疗效与剂量之间并非存在量效依赖关系，过高剂量可能会抑制预期反应，有鉴于此，临床上多采用间歇适量用药方法；②疗效后置效应，细胞因子的疗法不同于化疗、放疗，即使癌细胞很敏感，也不会用药后肿瘤立即缩小，其疗效可能会在治疗后数月才出现；③临床上多见肿瘤未缩小，却出现了肿瘤生长停滞现象，由于这一疗法不良反应小，患者的生存期延长；④联合疗法优于单一疗法，与化疗和放疗结合，临床观察显示疗效更佳。

（一）IFN对肿瘤的治疗

参照国内外治疗头颈肿瘤的文献列表如下：

表10-6-1 IFN治疗肿瘤疗效观察

肿瘤	总例数	缓解例数（CR+PR）	有效率（%）
非霍奇金淋巴瘤	136（瑞典）	51	38
	20（美国）	7	35
喉乳头状瘤	68（瑞典）	46	66
基底细胞癌（颌面皮肤）*	118	96	81
鳞状细胞癌（颌面皮肤）*	34	33	97

*肿瘤直径小于2cm的原发皮肤癌

IFN对非霍奇金淋巴瘤的疗效，与组织类型有关，滤泡细胞型有效率在38%左右。

喉乳头状瘤是良性肿瘤，年轻人发病率较高，一般采用手术治疗，对于复发者可应用3×10^6单位IFNα隔日注射，缓解率达66%。

与EB病毒相关的鼻咽癌，应用IFN治疗后，肿瘤细胞结构退化，但肿瘤的体积未见明显缩小。有报道IFN每周3次注射于病灶或其周围组织，可使头颈部某些恶性肿瘤出现CR和PR，这一结果提示，由于头颈部肿瘤直观、表浅，局部用药的疗效似乎优于全身用药。

（二）CSF对化疗肿瘤患者的治疗

化疗引起肿瘤患者的骨髓抑制，继发感染是导致患者的主要死因之一。Bronchud等报道6例肺癌患者在大剂化疗过程中应用CSF，并以自身作对照。每3周进行一次大剂量化疗，其间应用CSF治疗，结果是应用CSF期间白细胞总数维持在$7\times10^9\sim8\times10^9$/L之间，未应用CSF化疗期间，白细胞总数降至$4\times10^9$/L以下，并合并感染。应用CSF的主要不良反应是皮疹、水肿、肌痛，多为可逆性的，停药后所有不良反应全部消失。

（三）IL-2单独治疗恶性肿瘤

IL-2能促进T细胞增殖，活化NK，激活LAK细胞，促进B细胞分化增殖和产生抗体。Rosenberg等，用IL-2单独应用治疗晚期肾癌54例，有效率22%；治疗晚期恶性黑色素瘤42例，有效率24%；Cortesina等报道于头颈部癌引流淋巴结周围注射IL-2，2000单位每天一次，10天为一个疗程，10例晚期复发性头颈鳞癌，其中3例CR，3例PR。IL-2和IFN-α治疗头颈癌可引起血清中急相蛋白产生，后者可抑制免疫反应。Cayman等用这两种细胞因子治疗9例无法手术的头颈鳞癌患者，并测定在治疗过程中的急相蛋白含量，结果显示治疗中出现的毒性反应和C-反应蛋白继续升高、补体C_3水平下降密切相关。提示C-反应蛋白和补体降解产物在引起IL-2/IFNα治疗头颈癌不良反应过程中起重要作用。

头颈癌患者引流区淋巴结周围注射IL-2病例文献报道见表10-6-2。

对IL-2治疗肿瘤的效果评价不一，持否定态度的临床医生较多，导致临床应用混乱和争议。但有一点是肯定的，与抗肿瘤效应细胞联合应用疗效较佳。

表 10-6-2 头颈部区域复发癌局部注射 IL-2 的病例

序号	年龄	性别	原发灶			复发灶			IL-2		
			部位	TNM*	治疗	时间（月）	部位	大小（cm）	疗程	结果	缓解时间（月）
1	59	男	口底	T_2N_0	^{60}Co 化疗	25.0	颈 LN	4	1	NR	–
2	56	女	左舌缘	T_2N_1	半舌切除	29.0	颈 LN	4	2	PR	2
3	51	男	舌根	T_3N_3	^{60}Co	12.0	原发灶	1.5	6	CR	5
4	45	男	右舌根	T_3N_3	^{60}Co	2.0	颈 LN	4.0	3	CR	4
5	44	男	右口咽	T_4N_1	Commando	5.0	原发灶	2.5	7	CR	6

* TNM 参照 1987UICC 分类

二、免疫效应细胞/IL-2 对头颈部肿瘤的治疗

在肿瘤免疫治疗中所提及的过继免疫治疗（adoptive immunotherapy, AIT）是指将病人自体或异体的抗癌细胞过继输入患者体内，以期达到增强癌症患者抗肿瘤转移和杀灭肿瘤的目的。在 IL-2 被发现并克隆表达大量商品化生产之后，使肿瘤 AIT 治疗由设想成为现实。IL-2 在体外可诱导和激活多种抗癌细胞如 LAK、NK、CTL、DNL 和巨噬细胞等。在含有一定量的 IL-2 的培养基中，这些抗癌细胞能在体外长期培养和扩增，强化了抗癌细胞群对肿瘤的杀伤，使以往难以获得大量的高活性的抗肿瘤免疫细胞的问题得到解决。AIT 为肿瘤临床治疗开辟了新途径。

肿瘤患者之间、原发灶和转移灶之间均存在各种异质性。较为规范的 AIT 应尽量做到“量体裁衣”，即每个患者的个体化 AIT，在行 AIT 之前必须对患者的全身免疫状态进行综合分析，参考患者的临床分期、肿瘤类型和组织学分级。如对头颈部恶性黑色素瘤、非霍奇金淋巴瘤等 LAK 敏感的肿瘤首先考虑用 AIT 疗法。

世界卫生组织制定的 AIT 临床疗效判断标准：①完全缓解（CR） 指肿瘤病灶完全消失，现代诊查设备不能发现肿瘤存在，至少维持 4 个月；②部分缓解（PR） 指肿瘤病灶最大直径与其垂直直径之积缩小 50%以上，持续 4 个月以上；③轻度缓解（MR） 指肿瘤病灶最大直径与其垂直直径之积缩小 25%～50%，或 PR2 个月之内复发者；④病情稳定（SD），指肿瘤病灶停止生长或生长缓慢，无新病灶；⑤病情进展（PD），指肿瘤病灶生长超过 25%以上，有新病灶出现。

治疗有效率计算方法：

可评估患者数（CR + PR）×100%

晚期头颈癌患者对常规化疗均不敏感，细胞免疫功能紊乱或低下。由于头颈部癌以区域淋巴道转移为主，对其治疗应强调局部给药。Ikawa 用局部供养动脉内注射 LAK 细胞。治疗颌下腺鳞癌，所用的肿瘤特异性 LAK 细胞是用 V50 血细胞分离系统制备大量外周血淋巴细胞，在体外培养过程中加入 IL-2 和自体肿瘤细胞，该方法培养的 LAK 细胞具有一定的自体肿瘤表面抗原特异性，通过动脉内注射后，肿瘤体积缩小，为手术切除肿瘤创造了条件。术后病理发现标本中有大量的单核细胞和巨噬细胞浸润，肿瘤细胞减少。也有学者用体外建株的同种类型的肿瘤细胞加入 LAK/IL-2 培养系统中，制备异体肿瘤激活的 LAK 细胞，在一组 9 名患者观察中，5 例肿瘤出现消退，该疗法主要不良反应是轻度发热和嗜酸性细胞增多。

据文献报道 15 例原发性头颈癌患者 TIL 表型和自体外周血淋巴细胞（PBL）对比，提示 TIL 主要由 T 细胞组成，即 CD_8^+/CD_4^+ 比例较高，详见表 10-6-3。

表 10-6-3 15 例头颈癌患者 TIL 与 PBL 表型分析

细胞表型	细胞阳性率（%）	
	TIL	PBL
CD_3^+	80 ± 8	70 ± 10
CD_2^+	83 ± 7	77 ± 17
CD_4^+	33 ± 13	44 ± 17
CD_8^+	32 ± 16	30 ± 15
CD_4^+/CD_8^+	1	1.5

注：两组间存在显著差异

关于人类 TIL 细胞对肿瘤细胞的杀伤有些学者认为：①存在着一定程度的特异杀伤活性，这种特异杀伤由 CD_4^+ 和 CD_8^+ 细胞承担；②患者个体间 TIL 分离、扩增能力、抗肿瘤活性相差较大，

存在明显的个体差异；③肿瘤的类型，TNM分期对TIL一般特性影响较大。

免疫细胞/IL-2抗癌疗法的临床应用同其他生物疗法一样，只有安全有效，方有其存在的价值。

作者曾对口腔癌肿瘤引流区淋巴结细胞(DNL)的体外扩增，动物体内外杀伤活性等进行了系列研究。实验证明DNL细胞对舌癌细胞杀伤活性强于传统的LAK细胞；通过电镜观察证明了靶细胞的杀伤形态学改变同NK、LAK、TIL细胞杀伤肿瘤细胞形态的改变相类似，即靶细胞出现"凋零状坏死"。5例晚期头颈癌患者，进行自体或异体DNL联合rIL-2治疗，见表10-6-4。

表10-6-4 5例晚期头颈癌患者的临床资料

病 例	性 别	年 龄	肿 瘤 部 位	放、化疗、冷冻	病程（年）
1	女	42	右上颌窦癌术后双肺转移	化疗	2
2	女	46	右舌癌术后双颈转移	化疗	2
3	男	55	软腭腺癌术后局部复发	放、化疗	2
4	男	35	右颊粘膜癌，颌下、颈淋巴转移		4
5	女	40	腭部恶性黑色素瘤	冷 冻	1/6

本组3例分别在生物治疗后5～12月死于肿瘤的复发或广泛转移。1例经生物治疗后转移灶明显缩小，后行手术，术后半年原发灶复发，现带肿瘤生存。第5例随访至1999年5月原发灶无复发远处未见转移。

从1987年Kradin等首次报道TIL临床应用以来，国际上广泛开展了免疫细胞/IL-2疗法的临床应用，综观疗效对肾细胞癌、恶性黑色素瘤、结肠癌较佳，约在20%～40%。但这一疗效远不能满足临床要求，许多问题亟待基础和临床医学专家去攻关。其局限性表现在：分离培养TIL成功率低；50%左右活化的TIL缺乏对自体肿瘤杀伤特异性；制备TIL过程较繁琐，体外培养时间过长，易污染因素多；临床观察短期疗效不明显。虽然免疫细胞/IL-2疗法有上述的局限性，但该疗法有必要进一步改进，尤其是对常规疗法无效的晚期肿瘤。目前我们不应否定这一疗法，而是努力倡导合法、规范加以优化改良。笔者认为改进和优化该疗法可从以下几方面尝试：①基因水平上改造免疫效应细胞，使之成为基因治疗肿瘤的载体；②建立免疫效应细胞库，根据组织配型，用于异体的肿瘤患者；③患者个体化，进行有序的免疫化疗，免疫放疗等综合序列治疗。

三、口腔颌面恶性肿瘤的基因治疗

半个世纪前人类曾设想用基因治疗疾病，10年前人们认为那只是一个遥远的梦，但时至今日随着分子生物学、免疫学等相关学科的发展交叉渗透，基因治疗人类疾病的研究突飞猛进，已为广大学者所接受，并从实验室走向临床试用阶段。目前国际上已批准的基因治疗方案有130余项，2/3进入临床研究，其中70%左右的方案是肿瘤基因治疗。

（一）基因治疗肿瘤的基本概念

何谓肿瘤基因治疗，Karp在《New Directions in Molecular Medicine》一文中是这样描述的"通过基因转导技术赋予靶细胞新的功能或改变靶细胞某些基因的表达状态，从而达到治疗肿瘤的目的"。广义上可将肿瘤基因治疗分为两大类：①免疫细胞的基因修饰，即通过逆转录病毒介导的基因转导方法，将细胞因子基因导入肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)，肿瘤引流区淋巴结细胞（DNL）或巨噬细胞等，从而增强其杀伤肿瘤的能力；②肿瘤细胞的基因修饰，即利用导入肿瘤细胞的基因干扰或破坏肿瘤细胞的代谢，从而抑制肿瘤细胞生长。以导入的治疗性目的基因分类：①直接杀伤或抑制癌细胞生长的基因，包括自杀基因，抑癌基因或反义基因；②免疫分子的基因，例如B7、MHC各种细胞因子基因；③多药耐药性基因。

（二）肿瘤基因治疗的策略

包括以下几个方面：增强宿主抗肿瘤免疫；恢复或增强肿瘤抑制基因的功能；阻断癌基因的作用；优化抗癌化疗药物等。

1. 增强宿主抗肿瘤免疫 该方法是利用细胞因子对机体免疫系统的增强调节作用，在体外将细胞因子基因导入肿瘤或宿主细胞内，使宿主产生有效的抗肿瘤免疫反应。现已成功地通过逆转录病毒

载体或腺病毒载体将 IL-2、IL-4、TNF、IFN 等转导入肿瘤细胞，这些经过细胞因子修饰的肿瘤细胞如同一种“疫苗”。其抗肿瘤作用的机制表现为：肿瘤细胞能否激活机体的 T 细胞产生有效的免疫反应，该免疫反应主要取决两个完整的反应信号。其一是肿瘤细胞必须具备有肿瘤特异性抗原，而且这种抗原能够在肿瘤细胞内加工并以 MHC-肽复合物的形式表达在细胞表面。这种复合物与 T 细胞受体和 CD_8/CD_4 结合形成第一信号系统；其二 T 细胞受体与肿瘤抗原结合后并不能有效激活 T 细胞，必须有一个共同刺激因子（co-stimulatory factor）才能激活体细胞。此种共同刺激因子主要由细胞表面粘附蛋白受体-配体系统和细胞因子所组成，也称为第二信号系统。其中肿瘤细胞表面 B7/BB1、ICAM 和 T 细胞表面 CD_{28}/CTLA4、LTA-1 是两对较重要的共刺激因子。而细胞因子在整个免疫反应中也发挥了重要作用。另一种细胞因子免疫增强基因疗法是将细胞因子基因通过病毒载体转导入 TIL、DNL 和 LAK 细胞中，修饰后免疫活性细胞具有显著抗肿瘤的作用。其主要机制是基于过继免疫疗法，即将细胞因子基因导入抗肿瘤免疫效应细胞中，以期增强抗肿瘤效果。1990 年 Rosenberg 等将 TNF 基因转染 TIL 细胞，治疗晚期恶性黑色素瘤病员，取得一定疗效，但结果仍不能令人满意，其主要原因在于转导 TNF 基因的免疫效应细胞的体内靶向性等一些关键性问题仍未解决。嗣后 6 年人们几乎将所有与抗肿瘤有关细胞因子基因转染入肿瘤细胞，如 IL-1～12、GM-CSF、IFN-γ 等，发现均能诱导出一定程度的抗肿瘤免疫反应，但细胞因子基因转染入肿瘤细胞的研究存在着许多不足之处，其一是与临床相差甚远。癌症的治疗是一种“癌后治疗”，即临床上针对已患肿瘤的病人，细胞因子基因转染肿瘤细胞后，仅仅停留在观察其致瘤性和免疫原性变化。因而所得的研究结果对临床应用的指导意义不大；其二是动物接种肿瘤的部位极少是与临床好发部位相同，造成实验动物模型与临床实际情况差距较大。

2. 恢复和增强肿瘤抑制基因的功能　将有功能的正常基因转移到疾病细胞或个体基因组的某个部位，以代替缺陷基因发挥作用。目前，这种基因替代的方法主要是向癌细胞中引入肿瘤抑制基因单纯野生型等位基因。实验研究证明肿瘤抑制基因功能恢复后可使多种人类肿瘤细胞生长受到抑制。文献中报道较多的是 p53、RB 等抑癌基因。Clayman 等用腺病毒载体携带 B-D-半乳糖苷酶基因转染口腔粘膜鳞癌细胞，达到抑制癌细胞 DNA 复制的目的，使鳞癌细胞发生明显凋亡。他还比较 p53、p21 是否有抗肿瘤活性将腺病毒转导入人头颈癌细胞中。结果在体外和动物体内均显示前者有明显抗肿瘤作用，后者无抑癌作用。1997 年 Chang 等人报道用 p53 基因替代法联合放射治疗裸鼠移植瘤模型，取得很好的抗肿瘤效果。其机制是野生型 p53 基因可以解除人头颈鳞癌细胞 DNA 合成前期的阻滞状态，增强肿瘤细胞对放疗的敏感性，进而引起其凋亡。这进一步提示该方法临床应用的可能性。虽然上述实验研究是初步的，但结果令人鼓舞。

3. 阻断癌基因功能　此类癌基因疗法的构思是将癌基因反义序列导入癌细胞中，目的在于阻断有害基因的表达。反义 RNA 被誉为“基因封条”，能封闭 mRNA；再如 ribozyme 也是一种反义 RNA，与靶细胞的 mRNA 结合后，还能切割杂交分子，使之断裂，进而导致癌细胞死亡。

优化抗癌化疗药物的基因治疗：主要用于前药转换，即将前药转换酶基因导入肿瘤细胞中，然后给予无毒性前药，使其在肿瘤局部转换成细胞毒性较强的抗癌药，近来提出和发展起来的基因治疗策略是自杀基因疗法。所谓自杀基因（suicide gene）是一些来自病毒或细菌的基因，其表达产物可将原先对哺乳类细胞无毒或低毒性的药物转为毒性产物，进而导致这些细胞死亡，亦称为病毒介导的酶解药物前提疗法（virus-directed enzyme/prodrug therapy，VDEPT）。此类基因作用的最大特点不仅引起细胞的“自杀”更重要的是通过“旁观者”效应（bystander effect）杀伤未导入基因的邻近分裂细胞，显著扩大其杀伤效应。1995 年 O'Mally 等用腺病毒介导单纯疱疹胸腺嘧啶激酶治疗人头颈鳞癌裸鼠移植瘤模型。首先在裸鼠口底区接种瘤细胞，14 天后，将含有单纯疱疹胸腺嘧啶激酶基因的缺陷病毒颗粒 10^{10} 直接注入肿瘤结节内，8 小时后腹腔注射羟甲基无环鸟苷（ganciclovir），100μg/kg，每天两次，连续 6 天。接种肿瘤后 21 天处死裸鼠。疗效的评定标准，采用计算机图像分析对肿瘤横断面积定量检测。结果治疗组比对照组中指数有显著差异（$P<0.001$）；存活率的研究表明，在

治疗160天后，治疗组50%存活，而对照组43天全部死亡。本研究提示由腺病毒介导的自杀基因治疗动物肿瘤模型的实验研究，为临床基因治疗头颈癌展示良好的应用前景。

为证明羟甲基无环鸟苷是否可以杀伤由HSV-tk基因感染的人头颈癌细胞，Wilson等用裸鼠进行了研究。结论是HSV-tk基因感染的肿瘤细胞经羟甲基无环鸟苷治疗表现为局部及远隔部位旁观者效应。美国国立卫生研究院医生用这一方法治疗脑肿瘤，在观察的10个病例中6例有效。国内顾建人等也报道得出类似治疗效果。有人将这一疗法亦称为“分子化疗”。此外，使用多药物抗性基因（MDR）保护骨髓细胞耐受大剂量化疗，临床前期的动物实验，已收到较理想的结果。临床中开始用该基因转人脑瘤、乳腺癌和卵巢癌病人的骨髓细胞中，初步应用，患者能接受大剂量化疗。人MDR1基因使骨髓对化疗的耐受性增加10倍，为肿瘤化疗提供了新的策略。

四、基因重组抗体及优化抗体的抗癌治疗

20世纪70年中期Köhler和Milstein应用细胞杂交瘤技术，将致敏的B淋巴细胞与骨髓瘤细胞融合形成杂交瘤，使人类能够按照自己的意愿生产大量纯的针对某一抗原决定簇的单抗。

目前用于肿瘤生物治疗方面的抗体绝大多数为鼠源性，由于存在种属差异性，导致用于人体产生了极大困难。而制备人源性单抗建株又很不稳定、亲和性差，因此制备人鼠嵌合抗体十分必要。1984年首次报道人鼠嵌合抗体成功地在骨髓瘤细胞中表达出来。1991年附着型表达载体成功构建抗体库，由此可获得全人源化抗体。人鼠嵌合体临床应用到目前为止仅限于治疗复发性和顽固性淋巴瘤患者，该患者患B细胞型恶性淋巴瘤，抗体用量分别为85mg和126mg，结果2例患者的完全缓解，并在治疗期间恢复了造血功能。

头颈部癌是发病率较高，局部转移率亦较高的一种实体肿瘤。目前除化疗、放疗以外手术仍是主要的治疗方法之一，而基因治疗被认为是肿瘤的第四种治疗模式，正逐渐被人们所接受。由于头颈部肿瘤相对表浅、直观，且有区域淋巴转移的特性，这都为基因治疗的应用提供了天然条件。目前人们已克隆出多种可用于肿瘤基因治疗的基因，然而尚未找到一种临床应用后抗肿瘤效果非常显著的治疗性目的基因，这将有待于人们通过相关的研究以期实施人类基因组研究计划发现和鉴定。尽管肿瘤基因治疗是一探索性的，但正如1996年诺贝尔奖获得者-罗伯特柯尔所说：“现在是物理和化学的世纪，但下世纪显然将是生物学的世纪”。

（郭　伟）

第七章 口腔组织移植免疫学

应用同种或异种正常的组织和器官植于病人体内，替代丧失功能的器官，称为器官移植。研究移植免疫的主要目的，是在阐明排斥反应机制的基础上，控制和克服免疫排斥反应，以使移植器官长期存活。

第一节 移植的分类

在移植器官过程中根据供受者之间的关系，器官移植分为4种类型。

1. 自体移植 是指供受者为同一人的移植。如颌面烧伤病人自体皮肤的易位移植，各种组织骨、肌、皮瓣修复因肿瘤切除后的缺损或外伤后的缺损。这类移植不发生反应，移植物可永久存活。

2. 同系移植 是供受者为同卵双生（identical twin）。由于遗传基因相同，和自体移植类同，不发生免疫排斥反应，移植物永久存活。

3. 同种移植 是供者和受者为不同个体之间的移植。由于供受者遗传基因不同，故可发生排斥反应，临床上进行的器官移植，多为此类。

4. 异种移植 是指供受者为不同种属之间的移植。由于受者体内有大量天然抗体存在，移植物一植入宿主体内，即发生排斥反应，此类移植至今成功者甚少。

第二节 移植抗原

人体内具有多种异体抗原，其中有些能引起移植免疫排斥反应的称为移植抗原，亦称组织相容性抗原。据其抗原性强弱，又分为主要组织相容性抗原（major histocompatibility antigen，MHC）和次要组织相容性抗原（minor histocompatibility antigen，non-MHC），前者在不同的动物中有各异的名称，小鼠的称为H-2抗原，猪的称为SLA抗原，黑猩猩的称为ChL-A抗原，人类的称为白细胞抗原（human leukocyte antigen，HLA）。HLA位于第6对染色体短臂的一个很窄的区段上，现已知HLA至少包括4个与移植相关的基因区，根据编码基因可分为Ⅰ类和Ⅱ类抗原。

（一）HLAⅠ类抗原（classⅠ）

根据多数Ⅰ类抗原的氨基酸顺序和结晶构象，可把Ⅰ类抗原分成4个区：肽结合区、免疫球蛋白样区、穿膜区和胞浆区。Ⅰ类抗原几乎存在于所有有核细胞，以器官分布含量从高到低依次为脾脏、肺脏、肝脏、肾脏和心脏，此外，胚胎组织、羊水都有Ⅰ类抗原，但含量较低。对移植免疫反应，Ⅰ类抗原的影响程度弱于Ⅱ类抗原。在同种移植中，Ⅰ类抗原的主要作用，是决定CD_8^+杀伤细胞及靶细胞的特异性。

（二）HLAⅡ类抗原（classⅡ）

Ⅱ类抗原也可分为肽结合区、免疫球蛋白样区、穿膜区和胞浆区，但分布较Ⅰ类抗原局限，主要存在于B细胞、树突状细胞和胸腺上皮细胞，在任何情况下，Ⅱ类抗原可持续地进行表达。当受体接受移植后，Ⅱ类抗原表达增加，IFNγ也能诱导表达Ⅱ类抗原。

此外，在器官移植过程中有时发生这种现象，即使供受者HLA配型完全相同，仍有约40%的病人发生典型的急性排斥反应，这提示在HLA系统外，还存在另一抗原系统，这一抗原系统称为non-HLA抗原系统。在人类的血小板抗原、性染色体等都属non-HLA抗原。

HLA抗原和non-HLA抗原的异同见表10-7-1。

表10-7-1 两种组织相容性抗原的比较

内 容	HLA	non-HLA
基因	复合位点	单一位点
多态性	约100个等位基因	2～4个等为基因
初次植皮排斥率	100%	10%～100%
预先免疫对同种排斥的效果	不明显	明显
诱导耐受性	困难	容易
参与TB细胞协同	重要	不参与

第三节 移植免疫反应及类型

一、移植免疫反应

移植免疫反应亦称移植物排斥反应，它是导致器官移植失败的最主要原因。排斥反应的过程可分为抗原识别、致敏和效应3个阶段。由于移植器官中含有淋巴细胞、移植物碎片及坏死组织，这些都可成为移植物抗原。当这些抗原随血流或淋巴到达脾脏或淋巴结等部位，被受者免疫系统识别；另一方面供体的血管内皮细胞表面也有丰富的移植抗原，受者的淋巴细胞随血流到达移植物血管内，也能识别之，前者称中央识别，后者称外周识别。在抗原刺激下，T、B细胞开始转化，变成效应细胞和记忆细胞。参与移植排斥反应的主要效应细胞有以下两大类：①特异性免疫反应，CTL细胞、T辅助细胞、补体依赖性细胞；②非特异性免疫反应，巨噬细胞、NK细胞和中性粒细胞等。在移植器官发生排斥反应时，组织内见大量的上述细胞浸润，尤其血管内皮细胞表面大量表达MHCⅠ类和Ⅱ类抗原，各类炎性细胞聚集在管壁内，诱发移植器官血管内膜炎的发生，由于血供障碍最终导致移植器官坏死。

二、器官移植排斥反应的分类

除人类的牙齿、角膜以外的任何组织和器官，都或多或少含有淋巴细胞，随着组织或器官移人，这些淋巴细胞被带入宿主。使宿主发生抗移植物反应（host versus graft reaction，HVGR)；同时，它们又可识别宿主的移植抗原，产生移植物抗宿主病(graft versus host disease，GVHD)。GVHD可分为早期的急性型（发生在移植后最初的3个月内）和晚期的慢性型（3个月以后）。

（一）口腔粘膜GVHD病变

口腔粘膜被覆复层鳞状上皮，GVHD发生率约在60%～70%。其中口唇和扁桃体GVHD病变最多见，其次为舌、咽和颊粘膜。病理表现为3种程度：①变性型：细胞间和细胞内水肿，基底细胞和棘细胞空泡变性，见于移植后5～6天。②坏死型：大体可见粘膜丘疹，镜下见基底细胞、棘细胞凝固性坏死。此型多见于移植12天以后。③溃疡型：大体见粘膜出现坏死溃疡，镜下见粘膜组织缺损，溃疡周围及基底部有大量炎性细胞浸润。此型多见于移植后2～3个月。

（二）HVGR临床表现

目前口腔器官除牙齿外，临床上尚未见其他同种异体口腔器官移植的报道。现以肾移植为例加以说明HVGR临床表现。根据临床病理学特点可分为4种类型：

1. 超急排斥反应（hyperacute rejection） 该排斥反应一般在移植器官与受体血管接通后48小时内，最快的排斥反应在数分钟内发病。主要病理变化为移植血管内皮细胞肿胀受损、血小板聚集、纤维沉着和中性粒细胞浸润。晚期肾小球血栓延至小动脉。病人突发无尿、发热和高血压。

预防超急排斥反应主要措施是：①移植前按输血常规选择ABO血型相同的供受者进行移植。②检查预成抗体，移植物不能植入含有禁忌抗体的受者。检查预成抗体的方法是，将供者的T细胞和B细胞，加受者的血清和补体一起保温，若血清中有预成抗体，由于细胞毒作用，供者的T细胞或B细胞被杀死；反之没有细胞毒作用。

2. 加速排斥反应（accelerated rejection） 指排斥反应发生在术后第3～5天内，组织病理改变是间质出血及中性粒细胞密集浸润。临床表现移植肾明显肿胀，病人体温增高、少尿和高血压，血清肌酐和白细胞明显增加。加速排斥反应的机制不同于超急排斥反应，前者无预成抗体，因为移植前后受者与供者的细胞毒性试验均为阴性。

治疗此型排斥反应，早期可用甲基泼尼松龙治疗，每8小时一次每次500mg连续6次后，逐渐减量为200～400 mg，治疗10天。对激素拮抗的病人，可应用抗淋巴细胞抗体制剂（anti-lymphocyte immunoglobulin，ALG)。

3. 急性排斥反应（acute rejection） 该排斥反应一般发生在移植术后的第6～60天，其组织病理改变为移植器官中出现淋巴细胞和巨噬细胞浸润。并且为大型活化的细胞，这是急性排斥的标志之一。

急性排斥的治疗同加速排斥类同，还可应用环孢霉素A（CSA)、抗淋巴细胞血清（anti-lymphocyte serum，ALS)，ALS用量每天20mg/kg，静脉注射10天。急性排斥反应早期诊断及时治疗，多

数病人可以得到缓解，文献报道缓解率可达94.2%。

4.慢性排斥反应（chronic rejection）　发生慢性排斥反应的时间是在移植术第90天以后。组织病理表现动脉平滑肌增生伴小血管内皮细胞增生以至发展为血管阻塞，继发肾小球肾炎和间质纤维化。临床表现肾功能逐渐降低，血清肌酐增加，蛋白尿或血尿，高血压和皮下水肿。目前认为慢性排斥反应是体液免疫所致，有些学者认为与IgM抗体关系最大。

对于慢性排斥反应，目前尚无有效的治疗措施，只能对症治疗。一旦肾功能完全丧失，只能考虑行再次肾移植。

第四节　免疫抑制剂

20世纪初，人们就已开始不断探索人体器官移植的途径。由于移植外科水平的提高以及免疫抑制剂的发现，使器官移植为降低患者死亡率和提高生存质量作出了极大的贡献。而免疫抑制剂作为提高移植物存活的强有力手段在近20年有了突飞猛进的发展。大致可分为3个阶段：第一个阶段是以硫唑嘌呤和激素为代表的免疫抑制剂，有效地抑制了肾移植术后的排异反应，明显提高和延长了移植物存活率及存活时间。然而，它们的非特异性抑制和损害机体免疫系统的不良反应也较为突出，临床中出现了明显的骨髓抑制，肝脏毒素及类固醇的全身营养代谢障碍等；第二阶段是以ALS和ALG为代表的免疫抑制剂，明显延长了活体和肾移植的存活期。在临床广泛应用，疗效明显优于第一代免疫抑制剂。但由于易引起过敏反应，长期应用肾毒性，加之制备较困难。限制了在临床上的进一步应用；1978年，Calne等首次将环孢霉素A（CSA），用于肾移植临床，获得了令人鼓舞的结果，迅速在欧美及世界各地相继应用，临床证实CSA是迄今最理想的免疫抑制剂之一，成为临床医生认可的第三代免疫抑制剂，此药现在仍是临床器官移植的首选药物。本节重点介绍CSA的作用机制。

环孢霉素A是从土壤里真菌属中提取的抗真菌代谢物。早期研究就已发现了CSA能抑制免疫反应，而无明显的骨髓抑制作用。动物实验表明，胸腺依赖抗原的抗体形成受到了抑制，皮肤移植物存活期延长，迟发性超敏反应也被抑制。由于CSA不能抑制抗体对脂多糖类抗原的反应，因而发现了CSA对T辅助淋巴细胞的一些选择性作用。从实体器官移植来看，CSA预防移植排斥反应效果显著，并且无骨髓毒性，体外实验中也得到了证实，CSA对造血干细胞在琼脂中的生长基本无影响，但是CSA在临床中应用表明，CSA是不能诱导移植耐受的，因而在延长移植物的存活期，必须长期应用免疫抑制剂。目前认为CSA抑制免疫的主要机制是抑制单核-巨噬细胞产生IL-1及T细胞产生IL-2和IL-2受体表达，从而抑制T亚群的生成活化这些亚群与机体移植排异反应有关。CSA的广泛应用将器官移植推进到新水平，大大提高了移植存活率。此外，80年代中期发现的FK506，其作用机制与CSA类似，主要是抑制T辅助淋巴细胞产生IL-2和IL-3，抑制IL-2受体表达和IFNs的产生。但抑制活性是CSA的100倍。不良反应主要是血管炎。

第五节　器官移植的进展

器官移植曾是人类古老的梦想，我国东汉名医华佗移植心脏图是世界上迄今发现的器官移植最早的记载。由于科学技术的不断发展，特别小鼠H-2，人类HLA抗原系统的发现，临床上免疫抑制剂的有效应用，使器官移植有了长足的进步。

器官移植临床进展的3个特点：①据1990年统计全世界超过20万人，其中大部分是器官移植后应用CSA，而且从曲线分析看病例数逐年增加，不仅病例数增加，而且移植器官的种类亦逐年增加；②移植器官的存活率不断提高。肾移植一年的生存率平均在90%以上，5年的生存率达80%，最长的存活超过20年；心脏移植一年生存率可达87%，5年生存率达85%；骨髓移植和胰腺移植的生存率也有不同程度的提高，器官移植不再仅仅是延长生命的急救措施，概念更新，器官移植逐步变为根治疾病，使病人恢复健康，重返社会进行正常工作和生活的重要措施；③器官移植的普及和推广，十几年前器官移植还仅限于医学较发达的西方国家，目前在发展中国家也逐渐推广起来，在我国一些综合性三级医院，甚至少数二级医院也能进行器官移植。近年我国还开展了亲母供脾转移治疗血

友病。

目前器官移植也面临许多困难：器官来源短缺、临床上许多病人急需器官，而多数国家并规定脑死亡的脏器可合法利用，同时，由于旧的传统观念，人死后自觉捐献遗体的寥寥无几；器官移植费用的昂贵，新的医疗保险制度就中国国情来说，只是广泛覆盖保证基本医疗。造成费用过高的主要原因，是免疫抑制剂价格过高，故临床上需要物美价廉的免疫抑制剂；器官移植后，慢性排斥的机制至今不明。目前尚没有理想的防治办法；而术后感染是器官移植的首位死因。由于控制排斥和控制感染互相矛盾，如何将受者的免疫功能控制在一个兼顾抗排斥和抗感染的适当水平，是较为困难的。

对于慢性排斥反应的研究和免疫抑制剂的开发是联系在一起的。临床研究表明，要使受体特异性的免疫耐受并非容易，但这不排除临床上“几乎耐受”的可能。现代免疫抑制治疗先行者 Sir Roy Calne 近年提出的“几乎耐受”理论为广大移植专家所接受。在第 17 届国际器官移植会议上，重点讨论了下一世纪免疫抑制剂发展的主要策略。D.kahen 等指出，对新一代免疫抑制剂的开发应注意以下几点：免疫抑制作用的选择性，即免疫抑制剂必须不但能抑制机体抗移植物的免疫反应，而且不损害宿主抗感染的能力；与现有的免疫抑制剂有协同作用和增强作用；产生对供体特异性的免疫耐受。

由于严重缺乏同种异体的供体脏器，异种脏器移植已成为国际移植学界研究的热点。加拿大学者自 1993 年开始了狒狒→猴的肾与肝移植。异种肾移植一年存活率达 80%，最长的异种肝移植已存活 3 年。然而由于潜在的跨种属的感染、有限的供体来源及伦理学因素，目前，已放弃应用灵长类动物，而致力于猪作为供体。由于人类有抗猪的“自然”抗体，超急性排斥是这类异种移植的首要问题。而利用转基因的猪作为供体，成功地解决了超急性排斥的问题。目前英国剑桥大学转基因猪已被引入北美的重点实验中心，拟进一步进行灵长类的异种移植实验，并有计划将 hDAF 转基因猪肝脏用于体外循环灌注，以治疗急性、暴发性肝功能衰竭，或作为等待适合同种供体的过渡治疗。

器官移植在临床方面进展的同时，应注重实验研究的投入，针对临床上尚待解决的难题，组织联合攻关。器官移植是临床和实验研究结合最密切的医学领域，临床器官移植的每一重大突破都必须以实验研究为先导。

进入 80 年代以来，随着生命科学的飞速发展，以现代生物学原理和工程学技术相结合而诞生的组织工程学在一些发达的国家率先兴起。经过十几年的探索和发展，组织工程化上皮移植在国外已开始应用于临床并取得了令人鼓舞的成绩。组织学、细胞生物学和分子生物学的研究成果直接为体外表皮细胞的培养奠定了坚实的理论基础。近年来，通过组织工程化方法进行口腔粘膜移植获得了较为满意的临床效果。口腔粘膜组织工程是应用体外组织培养技术，将口腔粘膜表皮细胞进行分离、培养，形成一定大小的膜片状上皮，通过外科植皮方法修复口腔粘膜缺损。目前，组织工程化口腔粘膜移植主要应用于修复前牙槽外科等手术中。无牙颌牙槽粘膜属角化上皮性咀嚼粘膜，常选择硬腭粘膜上皮作为表皮细胞来源。1990 年文献报道人硬腭表皮细胞培养获得成功。1995 年就有学者采用该方法为 8 例牙槽嵴萎缩的患者行前庭沟加深术，移植的人工粘膜全部存活。因口腔癌联合根治术造成的下颌骨及周围软组织缺损。虽然采用血管化骨肌（皮）瓣同期人工牙齿种植术重建咀嚼功能，但存在着软硬组织过臃肿；人工牙种植后在种植基桩周围容易形成深的盲袋，不利于种植牙的愈合。1997 年国外学者应用培养的人工粘膜在二期种植手术时替代部分软组织皮瓣，将粘膜皮片直接移植于骨膜获得了理想的效果。目前临床上针对各种原因引起的口腔粘膜缺损，主要采用自体皮肤移植。自体皮肤移植虽适合于口腔环境，但供皮来源有限。同时还造成供皮区新的创伤。组织工程化口腔粘膜的应用将会克服上述不足。诚然，组织工程化口腔粘膜移植目前仍存在着一些不足；培养的粘膜皮片为单纯的表皮层，抗机械性摩擦能力差；另外，体外培养时间相对过长。新近采用的气-液界面的培养法，特别是真皮-真皮样支撑物的使用有望克服上述缺点。

基因治疗某些恶性肿瘤已成为可能，在移植学中的应用，有可能预示用克隆技术开发无抗原性生物器官替代物和生物工程器官的兴起。移植学的重大突破在于免疫耐受和异种移植。英国剑桥大学和 Bath 的研究中心现已初步掌握青蛙发育的基因技术，并能重复无头蛙、无肢体蛙或无尾蝌蚪的成长

实验。无疑，该技术与克隆羊技术类同，一方面会给器官移植带来新的希望，另一方面亦可激发医学伦理学争辩的波澜。

(郭 伟)

参 考 文 献

1. 文玲英、吴海珍主编. 现代牙髓免疫学. 合肥：安徽科学技术出版社，1998
2. 樊明文主编. 口腔生物学. 北京：人民卫生出版社，1996
3. 赵武述等主编. 现代临床免疫学. 北京：人民军医出版社，1994
4. 林丽蓉等主编. 医学综合征大全，北京：中国科学技术出版社，1994
5. 郑麟蕃主编. 口腔病理学. 上海：上海科学技术出版社，1994
6. 陆德源主编. 现代免疫学. 上海：上海科学技术出版社，1995
7. 陈怀秀，肖明振，牛忠英. 白细胞介素1受体拮抗剂在人牙髓组织中的表达. 牙体髓牙周病学杂志，1999，9(1):21
8. 樊明文，杜良权，边青等. 变形链球菌表面抗原Ⅰ/Ⅱ皮下免疫BALB/C小鼠的实验研究. 中华口腔医学杂志，1998，33(3):149
9. 郭伟，邱蔚六，何荣根等. 人舌癌组织浸润性淋巴细胞体外抗肿瘤病的实验研究. 中华口腔医学杂志，1992，27:259
10. 胡勤刚，邱蔚六，沈言备等. 免疫化疗对TIL得率及其杀菌瘤活性测定. 上海口腔医学，1997，6(3):151
11. 凌均棨，樊明文. 基因重组乳链球菌防龋疫菌的研究：Ⅶ. 基因重组乳链球菌免疫BALB/C鼠的实验研究. 牙体牙髓牙病学杂志. 1997，7(1):4
12. 凌均棨，樊明文. 基因重组乳链球菌防龋疫菌的研究：Ⅰ质粒DNA P PC41和PSA3的提取和纯化. 口腔医学纵横杂志，1993，9(4):193
13. 凌均棨，樊明文. 基因重组乳链球菌防龋疫菌的研究. Ⅱ. 变形链球菌结构基因重组质粒对乳链球菌的克隆. 华西口腔医学杂志，1994，12(2):86
14. 凌均棨，陈军. 基因重组鼠伤寒沙门氏菌防龋疫苗的研究：Ⅰ变形链球菌Pac基因上游区序列测定和分析. 华西口腔医学杂志，1999，17(13):224
15. 于胜朝，常新宇，张郁等. 正常炎症牙髓中肿瘤坏死因子-α的免疫组化研究. 牙体牙髓牙周医学杂志. 1997，7(2):88
16. 余擎，吴补领，肖明振等. 大鼠正常牙髓和炎症牙髓中Bcl-2，Bax的表达及其意义. 牙体牙髓牙周病学杂志. 1999，9(1):55
17. 章锦才，张举之. 青少年牙周炎患者中性多形核白细胞功能的初步研究. 中华口腔医学杂志，1987，22(3):131
18. 章锦才，张举之，萧卓然. 牙龈上皮细胞胸腺细胞激活因子产生的研究. 华西口腔医学杂志，1990，8(2):78
19. al-Fouzan AS, Habib MA, Sallam TH, et al. Detection of T lymphocytes and T lymphocyte subsets in lichen planus: in situ and in peripheral blood. Int J Dermatol, 1996, 35(6):426
20. Arca MJ, Krause JC, Aruga A, et al. Concurrent induction of CD_4^+ and CD_8^+ T cells during tumor growth with antitumor reactivity in adoptive immunotherapy. J Immunother, 1997, 20(2):138
21. Atkinson JC, Royce LS, Wellner R, et al. Anti-salivary antibodies in primary Sjögren's syndrome. J Oral Pathol Med, 1995, 24(5):206
22. Carcamo J, Zentella A, Massague J. Disruption of transforming growth factor β signaling by a mutation that prevents transphosphorylation with the receptor complex. Mol Cell Biol, 1996, 15:1573
23. Cassidy N, Fahey M, Prime SS, et al. Comparative analysis of transforming growth factor-β isoforms 1-3 in human and rabbit dentine matrices. Arch Oral Biol, 1997, 42:219
24. Chong P, Chan N, Kandil A, et al. A strategy for rational design of fully synthetic glycopeptide conjugate vaccines. Infect Immun, 1997, 65(12):4918
25. Dalgleish AG. The role of IL-2 in gene therapy. Gene Ther, 1994, 1(2):83
26. Hajishengallis G, hollingshead SK, Koga T. Mucosal immunization with a bacterial protein antigen genetically coupled to cholera toxin A2/B subunits. J Immunol, 1995, 154(9):4322
27. Hajishengallis G, Koga T, Russell MW. Affinity and specificity of the interactions between strepococcus mutans antigen Ⅰ/Ⅱ and salivary components. J Dent Res, 1994, 73(9):1493
28. Hamzaouik, Ayed Kh, Hamza M. Natural Killer cells in behcet's disease. Clin Exp Immunol, 1998, 71:126
29. Hazlett KR, Michalek SM, Banas JA. Inactivation of the gbpA gene of Streptococcus mutans increases virulence and promotes in vivo accumulation of recombinations between the glucosytransferase B and C genes. Infect Immun,

1998, 66 (5):2180

30. Hung K, Hayashi R, Lafond-Walker A, et al. The central role of CD_4^+ T cells in the antitumor immune response. J Exp Med, 1998, 188 (12):2357
31. Ismaiel MO, Greenman J, Scully C. Serum antibodies against the trypsin-like protease of Bacteroides gingivalis in periodontitis. J Periodont Res, 1998, 23:193
32. Isogai H, Isogai E, Yoshimura F, Suzuki of an oral W, Takano K. Specific inhibition of adherence of an oral strain of Bacteroides gingivalis antibodies against the bacterial fimbriae. Arch Oral Biol, 1998, 33:479
33. Jontell M, Eklof C, Dahlgren UI, et al. Difference in capacity between macrophages and dendritic cells from rat incisor pulps to provide accessory signals to concanavalin-A-stimulated T-lymphocytes. J Dent Res, 1994, 73 (5): 1056
34. Kelly CG, Todryk S, Kendal HL, et al. T-cell adhesion and B-cell epitopes of the cell surface streptococcus mutans protein antigen Ⅰ/Ⅱ. Infect Immun, 1995, 63 (9): 3649
35. Laloi P, Munro CL, Jones KR, et al. Immunologic characteristics of a Streptococcus mutans glucosyltransferase B sucrose-binding site peptide-cholera toxin B-subunit chimeric protein. Infect Immun, 1996, 64 (1):28
36. Miyauchi M, Takata T, Ito H, et al. Immunohistochemical demonstration of prostaglandins E_2, F_2 alpha, and 6-keto-prostaglandin F1 alpha in rat dental pulp with experimentally induced inflammation. J Endod, 1996, 22 (11):600
37. Moisset A, Schatz N, Lepoivre Y, et al. Conservation of salivary glycoprotein-interacting and immunoglobulin G cross-reactive domains of antigen Ⅰ/Ⅱ oral streptococci. Infect Immun, 1994, 62 (1):184
38. Nakanishi T, Matsuo T, Ebisu S. Quantitative analysis of immunoglobulins and inflammatory factors in human pulpal blood from exposed pulps. J Endod, 1995, 21 (3):131
39. Ohkuho T, Shibata M, Yamada Y, et al. Role of substance P in neurogenic inflamation in the rat incisor pulp and the lower lip. Arch Oral Biol, 1993, 38 (2) :151
40. Okiji T, Kawahima N, Kosaka T, et al. An immunohistochemical study of the distribution of immunocompetent cells, especially macrophages and Ⅰa antigen-expressing cells of heterogeneous populations in normal rat molar pulp. J Dent Res, 1992, 71 (5):1196
41. Persson GR, Engel LD, Whitney CW, et al. Macaca fascicularis as a model in which to assess the safety and efficacy of a vaccine for periodontitis. Oral Microbiol Immunol, 1994, 9:104
42. Pedersen A. Pedersen BK Natural killer cell function and number of peripheral blood are nol altered in reurrent aphthous ulceration: Oral Surg , Oral Med, Oral Pathol, 1993, 76 (5):619
43. Porter SR, Scully C. Oro-facial manifestations in primary immuno-deficiencies: common variable immunodeficiencies. J Oral Pathol Med, 1993, 22 (4):157
44. Porter SR, Scully C. Orofacial manifestations in primary immunodeficiencies: T lymphocyte defects. J Oral Pathol Med, 1993, 22 (7):308
45. Protin U, Schweinghoffer T, Jochum W, et al. CD44-defcient mice develop normally with changes in subpopulations and recirculation of lymhocyte subsets. J Immunol, 1999, 163:4917
46. Qian H, Dao ML. Inactivation of the Streptococcus mutans wall associated protein A gene (wapA) results in a decrease in sucrose-dependent adherence and aggregation. Infect Immun, 1993, 61 (12):5021
47. Reinsmoen NL, Jackson A, McSherry C, et al. Organ-specific patterans of donor antigen-specific hyporeactivity and peripheral blood allogeneic microchimerism in lung, kidney, and liver transplant recipients. Transplatation, 1995, 60:1546
48. Robertson WD, Wray D. Immunohistochemical study of oral keratoses including lichen planus. J Oral Pathol Med, 1993, 22 (4):180
49. Senuku H, Miyauchi T, Hanada N, et al. An antigenic peptide inducing cross-reacting antibodies inhibiting the interaction of streptococcus mutans PAc with human salivary components. Infect Immun, 1995, 63 (12):4695
50. Sloan AJ, Matthews JB, Smith AJ. TGF-β receptor expression in human odontoblast aod pulpal cells. J Dent Res, 1998, 77:1034
51. Smith AJ, Cassidy N, Perry H, et al. Reactionary dentinogenesis. Int J Dev Biol, 1995, 39 (2):273
52. Smith AJ, Matthews JB, Hall RC. Transforming growth factor-β 1 (TGF-β) in dentine matrix. Ligand activation and receptor expression. Eur J Oral Sci, 1998, 106 (suppl 1):179
53. Saito A, Hosaka Y, Nakagawa T, Yamada S, Okuda K. Relative avidity of serum immunoglohulin G antibody for the fimbria antigen of Actinobacillus actinomycetemcomitans in patients with adult periodontitis. Infect Immunn, 1993, 61:332

54. Seiter S, Arch R, Reber S, et al. Prevention of tumor metastasis formation by antivariant CD44. J Exp Med, 1993, 177 (2):443

55. Shimauchi H, Taubman MA, Eastott JW, Smith DJ. Migration of Th1 and Th2 A. ctinomycetemcomitans-specific clones into infected and noninfected gingival tissues. J Dent Res, 1993, 72:243

56. Toes RE, Ossendorp F, Offringa R, et al. CD_4 T cells and their role in antitumor immune responses. J Exp Med, 1999, 189 (5):753

57. Tan Y, Xu M, Wang W, et al. IL-2 gene therapy of abvanced lung cancer patients. Anticancer Res, 1996, 16 (4A):1993

58. Topalian SL, Solomon D, Avis EP, et al. Immunotherapy of patients with advanced cancer using tumor-infiltrating lymocytes and recombinant interleuckin-2: a pilot study. J Clin Oncol, 1998, 6 (5):839

59. Tomson AM, Scholma J, Blaauw EH, et al. Improved in vitro generation of epithelial grafts with oral mucosa. Transplantation, 1994, 58 (11):1282

60. Toyono T, Nakasshima M, Kuhara S, et al. Temporal changes in expression of transforming growth factor-β superfamily members and their receptors during bovine preodontoblast differentiation in vitro. Arch Oral Biol, 1997, 42:481

61. Toyono T, Nakashima M, Kuhara S, et al. Expression of TGF-β superfamily receptors in dental pulp. J Dent Res, 1997, 7:1555

62. Takayama S, Miki Y, Shimauchi H. et al. Relationship between prostaglandin E2 concentrations in periapical exudates from root canals and clinical findings of periapical periodontitis. J Endod, 1996, 22 (12):667

63. Wilton JMA, Hurst TJ, Sterne JAC. Elevated opsonic activity for Porphyromonas (Bacteroides) gingivalis in serum from patients with a history of desructive perindontal disease. A case control study. J Clin Periodontol, 1993, 20:563

64. Yoshida K, Tachibana T. Prevention of lymph node metastases by adoptive transfer of CD_4^+ T lymphocytes admixed with irradiated tumor cells. Cancer Immuno Immunother, 1993, 36 (5):323

65. Yu H, Nakano Y, Yamashita Y, et al. Effects of antibodies against cell surface protein antigen Pac-glucosyltransferase fusion proteins on glucan synthesis and cell adhesion of Strepococcus mutans. Infect Immun 1997, 65 (6):2292

第十一篇

CHINESE STOMATOLOGY

口腔分子生物学

主编　陈谦明

作者　唐高妍　罗　刚　陈谦明
　　　曾　昕　武云霞　聂敏海

第一章　牙胚发育及先天性唇腭裂的分子生物学

第一节　牙发育过程中的基因调控

牙齿的发育是一个复杂的过程，在此过程中，将来发育为牙齿的两大类细胞——外胚层上皮细胞和间充质细胞的互相作用、互相诱导和调控贯穿了牙齿发育的全过程。这一过程，是一个完整的、没有截然分界的有机整体，其中始终存在着连续的，同时又是不断变化的基因调控过程。为理解方便，粗略地将此分为牙胚发育的启动、间充质凝聚区的形成和增殖，以及牙发育成形后期三个阶段来讨论。

一、牙胚发育的启动阶段

（一）神经嵴和口腔上皮的作用

近10年来，通过大量的体内和体外的重组研究，对牙胚发育早期的组织间相互作用已有了相当程度的了解。通过对两栖类动物胚胎的研究发现，牙胚间充质的来源是颅神经嵴，如果去除颅神经嵴，其第一鳃弓就不能正常发育。通过传统的分段切除一再植入的实验方法，现在已经确定了颅神经嵴中与第一鳃弓发育有关的区位。一系列的体内移植实验都证实了将颅神经嵴的特定部分移植于口腔上皮，可以诱导完全的牙胚发育过程，说明神经嵴和口腔上皮在牙齿发育中具有不可缺少的重要性。其实质，是来源于神经嵴的间充质细胞和口腔的外胚层上皮细胞，将是贯穿牙齿发育全过程的两个基本分化、发育的细胞来源，最终分别分化为牙本质和牙釉质。二者的相互作用及与牙齿发育的关系详见本节有关口腔胚胎发育的牙、颌、面相关章节。为了理解方便，在此简要总结为图11-1-1。

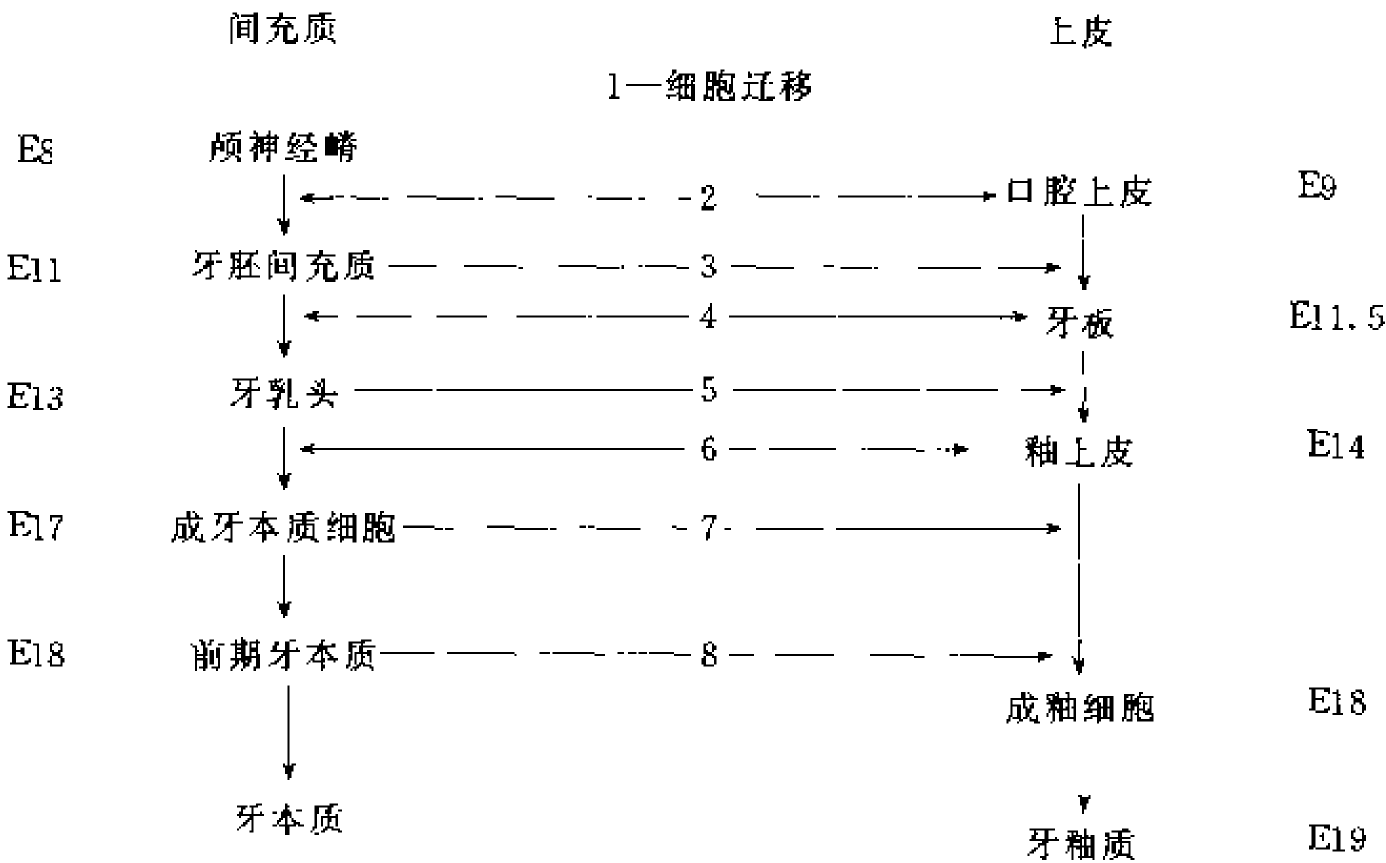


图11-1-1　牙胚发育过程中上皮与间充质相互诱导作用示意图
图中E表示胚胎发育的天数，1，2……8示人为划分的胚胎发育阶段

（二）间充质—上皮相互作用的意义

在牙胚发育的早期，一些由外胚层上皮细胞向间充质细胞传递的信号是使间充质中具有形成牙本质潜能的细胞分化的关键因素。例如，胚胎发育的前12天，来源于下颌弓的具有成牙功能的上皮细胞在分化的同时，通过分泌一些细胞因子作用于间充质细胞，使得一些来源于神经嵴的原本不具有成牙潜力的细胞分化，并开始形成牙乳头。相反，在体外的重组实验中，在胚胎发育的12天以后，牙胚中的间充质细胞移植于一些非牙源性上皮，也能

诱导后者向成牙性的分化。这些现象说明在胚胎发育的早期，牙源性上皮和间充质之间的相互诱导，对彼此启动成牙分化的过程，是必不可少的。

尽管牙源性上皮和间充质细胞之间是这样一种相互诱导的关系，但在牙胚发育的不同阶段，二者的主次关系是有区别的。现在已经知道，在开始阶段，成牙中心主要存在于牙源性上皮中，由其分泌信号因子诱导神经嵴来源的间充质细胞继发性地分化出成牙前体细胞。这一过程，在胚胎发育中相当于11.5天前后的一段时期，伴随着口腔上皮的增厚和牙板的形成。而在胚胎发育的14、15和16天，即帽状期和钟状期，成牙中心又逐渐向由间充质层分化而来的牙乳头转移，而上皮则更多地成为一种调控部位。但是，无论牙源性上皮和间充质细胞中谁起主导作用，都不能单独诱导牙齿的形成。这是因为在全过程中二者都需要对方通过各种复杂的反馈机制提供的必要的调控信号，这在后面将具体地讨论到。

从分化的最终结果看，间充质中的牙胚乳头将分化为能分泌牙本质的成牙本质细胞，间充质层的牙滤泡将分化为牙槽骨和牙周韧带，内层釉上皮成为分泌牙釉质的成釉细胞。直到这些后期分化成形的过程中，成釉细胞（来源于上皮）和成牙本质细胞（来源于间充质）依然继续着其在早期发育中的相互诱导和相互调控关系。

综上，大量经典的实验不仅证实了牙齿发育的最终来源是胚胎口腔上皮和由神经嵴来源的间充质层，而且也揭示了二者之间的信号分子的交换贯穿了牙齿发育的全过程。在下面，我们将具体地讨论一些参与这一过程的信号分子，以及它们在牙胚发育过程中随时相改变的规律和其基因调控机制。

（三）参与牙胚发育调控的信号分子

参与牙胚发育的因子主要有：①外胚层来源的信号分子：β转化生长因子（transforming growth factor β，TGF-β），骨形成蛋白（bone morphogenetic proteins，BMP），成纤维生长因子（fibroblast growth factors，FGFs）；②转录因子：msx_1，msx_2，msx_3；③结构蛋白：多配体聚糖（syndecan，Tenascin）等。

1. 外胚层信号分子　近来，研究者发现在脊椎动物的发育过程中保留了低等生物——果蝇的发育中的一些基因调控方式，其中一个共同的重要之处是一些由外胚层细胞分泌的生长因子都在发育过程中发挥了重要的调控作用。这些信号分子包括了WNT家族、转化生长因子家族等，而后者包括了骨形成蛋白、成纤维生长因子等。

（1）骨形成蛋白：骨形成蛋白属于TGF-β超家族，目前知道，BMP家族至少有15个成员，其中8个成员已在哺乳动物中确认并克隆成功，根据其氨基酸序列的同源性，又主要分为BMP_2、BMP_4、BMP_7等3个亚群。而且，由于不同亚群的BMP分子可以以杂合体的形式（如$BMP_{2/7}$）的方式存在，更进一步增加了BMP家族的多样性。

关于骨形成蛋白与牙胚、面突及骨发育关系的研究主要源于以下发现：

1）BMP基因序列高度保守。BMP在人和一些低等动物中的同源性相当高，BMP_2和BMP_4与果蝇的*dpp*基因具有75%的同源性，而BMP_2和BMP_4彼此的同源性高达95%。

2）果蝇的*dpp*基因在其发育过程中是一种重要的上皮——间充质信号分子，它的缺失通常可以造成果蝇的发育畸形，而哺乳动物的BMP-4可以补救果蝇体内由于*dpp*基因突变而发生的畸形。相反，有人曾将果蝇的*dpp*植入哺乳动物体内，发现可以在哺乳动物体内诱导新骨形成。

这些证据说明，BMP在进化过程中高度保守。一般说来，生物进化的历程有高度的重复性，即单个生物个体的发育过程在一定程度上重复了生物的进化史。因此，可以推测在生物进化发育过程中具有高度保守性的基因应该在生物个体的发育中发挥一定作用。所以人们认为BMP在胚胎发育中的作用可能也十分重要。事实也确实如此，最新的研究表明，BMP在眼、肾、头发、肢体、心脏、牙胚、面突、骨骼、神经系统及造血系统等多种组织和器官的发育中都有表达。

Heikinheimor通过原位杂交发现，在牙胚发育早期，在间充质细胞的聚集过程中有BMP_4和BMP_2 mRNA的表达，但BMP_2 mRNA出现时间相对较晚。从表达的部位分布看，BMP_4和BMP_2主要存在于未分化的成牙本质细胞中，BMP_6则表达在早期的牙上皮中，以后出现在前期成牙本质细胞和成牙本质细胞中，而且，BMP_6在牙本质形成的整个过程中都有表达。因此，BMP_4参与牙胚的早期发育，BMP_6在控制细胞分化的上皮—间充质相

互作用中发挥作用，BMP_2 和 BMP_6 参与成牙本质细胞的分泌功能。Thesleff 的报道略有不同，他认为 BMP_4 和 BMP_2 出现的时间都比较早，而且都表达于早期牙上皮。

Nakashima 等对 BMP 表达时间的报道与 Heikiheimor 的报道大致相同，在培养的牛牙髓细胞，BMP_4 mRNA 在第 14 天有表达，BMP_2 mRNA 在第 28 天有表达。BMP_4 出现的时间与纤维粘连素、Ⅰ型和Ⅱ型胶原 mRNA 表达增加的时间相同。BMP_2 出现的时间与骨钙素出现的时间相同。说明 BMP_4 可上调Ⅰ型和Ⅱ型胶原 mRNA 的表达，BMP_2 可增加骨钙素的合成。Takeda 等用 Northern Blot 检测原代培养的牙髓细胞，发现在牙髓细胞中 BMP_2、BMP_4 和 BMP_6 都有表达，BMP 在牙髓细胞中的表达是牙髓细胞具有骨诱导活性的原因之一。

在鸡胚的面突发育过程中，而突始基远端的散在区域有 BMP_2 和 BMP_4 的表达。在口周组织的形成过程中，用 ^{35}S 标记 BMP_s cDNA 探针，可检测到在鼠胚发育的第 9.5 天面突的上皮中有 BMP_4 mRNA 的表达，随后表达迅速下降，在第 10.5 天和第 11.5 天几乎无表达。但在第 13.5 天，又有 BMP_4 mRNA 的表达，此时 BMP_4 的表达局限于牙板、滤泡和牙乳头中。BMP_2 mRNA 则要等到第 13.5 天才出现，主要表达区域在口底和舌腹部。

鳃器官发育过程中，在形成鳃裂的区域有散在的 BMP_7 的转录，随后，在鳃裂和鳃弓中都可以检测到，其中包括第二鳃弓的外胚层边缘区。鳃器官发育的后期，在第二鳃弓的外胚层边缘区都有 BMP_7 和 FGF_8 的表达，在鳃弓的远端末梢有 BMP_4 的转录。

另外，在人牙胚发育和鸡胚的鳃弓发育中有 BMP_7 和 BMP_3 的转录。Ten Dijke 等还分离出了鼠和人的 BMP_2 和 BMP_4 受体的 cDNA，经过原位杂交测得 BMP_2 和 BMP_4 的受体在鼠胚第 13.5 天在牙胚中有表达，且所表达的范围大于 BMP_2 和 BMP_4 的表达范围。

可以看出，无论是在牙胚发育还是在面突发育中，BMP_4 的出现都是最早，而在面突发育中 BMP_2 的出现也比较早。随后是 BMP_6、BMP_3 及 BMP_7。BMP_2 在口腔粘膜上皮的发育中也有重要作用。因此，BMP_4 在启动牙胚和面突发育中都有重要作用。

在 Irma Thesleff 的研究中，她将 50～100μm 的琼脂糖小球分为两组，一组用重组 BMP_4 浸润，另一组用小牛血清浸泡，然后分别植入经显微解剖分离的牙胚间充质中，培养 24 小时。发现在植入 BMP_4 浸润的琼脂糖小球的间充质周围出现明显的透明环，而作为对照的则没有明显改变，而这种透明环的改变指示了间充质中分泌的细胞外基质改变。经分析，这些基质包括了一些转录因子 msx_1、msx_2 等一些与牙胚发育相关的细胞因子，说明 BMP_4 在牙胚发育的间充质诱导中起到了重要作用。

（2）成纤维生长因子：FGF 是成纤维细胞生长因子。用 *pax*-9 作为标志物可检测到在牙胚发育期间的间充质细胞中有 FGF_8 的表达，说明 FGF_8 亦参与牙胚的发育。FGF_8 对可形成下颌骨的间充质起诱导作用，而 BMP_2 和 BMP_4 则起抑制作用。在牙胚发育中 FGF_8 与 BMP_2，BMP_4 有拮抗作用。在鸡胚的发育中，FGF_8 在早期表达的范围十分广泛，以后表达在第二鳃弓外胚层的边缘区。

2. 转录调控因子

（1）*msx* 基因：*msx* 基因属于鼠的 homebox 家族基因，其基因序列也高度保守，从原始的腔肠动物到哺乳类中都有表达。迄今在哺乳类中发现有 3 种 *msx* 基因，即 msx_1、msx_2 和 msx_3。

对脊椎动物胚胎的研究发现，msx_1 和 msx_2 都是首先表达于中胚层的背神经管，相当于心前区的位置。在妊娠中期，msx_1 和 msx_2 的表达见于包括发育中的切牙和磨牙牙胚在内的几乎所有上皮-间充质细胞界面。

原位杂交实验揭示，鼠胚中 msx_1 和 msx_2 的表达呈现与牙胚发育一致的阶段性。msx_2 首先在牙胚发育的第 10.5 天表达，作为牙胚发育的早期信号之一。在第 11.5 天，msx_2 则与 msx_1 共同表达与牙胚间充质中。但 msx_1 的表达广泛分布于下颌间充质，并呈现由近中向远中递减的趋势，而 msx_2 的表达则局限于将来牙形成的区域。范围远小于 msx_1 的表达区域。进一步的研究发现 msx_2 仅表达于发育更为充分的磨牙牙胚颊侧面，它的这种在磨牙上皮细胞和间充质细胞中的早期表达与其

在牙裂中的缺失形成了明显的对比，说明了在牙胚发育早期 msx_2 表达范围的局限性。但应注意到，msx_1 和 msx_2 表达的这种规律不是一成不变的，而是随着牙胚的发育而其表达强度、部位均出现相应的改变。

对 *msx* 基因在牙胚发育中的重要作用的认识来源于对几种 *msx* 基因缺陷型小鼠的研究。msx_1 缺陷型小鼠的蕾状期发育延迟，在这种缺陷型小鼠中加入 BMP，可使牙胚发育由第 13.5 天的蕾状期进入第 14.5 天的帽状期。msx_2 基因缺陷型小鼠牙胚发育后期才出现牙胚畸形。用反义核酸封闭 *msx* 基因，所得的结果与上述结果不尽相同，封闭 msx_1 基因后可使小鼠在发育过程中产生上颌突、下颌突、额鼻突的畸形。封闭 msx_2 所产生的畸形与 msx_1 相似，只是畸形数量更多，程度更严重。

对 *msx* 基因表达的研究不多。Neubuser 等报道 msx_1、msx_2 在神经管、神经嵴和颅面发育的各个重要时期都有表达，早期的表达部位主要在间充质，上皮中较少。后期主要在上皮中。*msx* 的转录不依赖于胚层之间的相互作用，而是依赖于细胞与细胞之间，细胞与基质之间的相互作用。

（2）lef_1 基因：淋巴样增强因子 1（lymphoid enhancer factor 1，lef_1）是 HMG 家族一员，是一种 DNA 结合蛋白，下含 3 个不同亚群，共同的特点是均有一个由 85 个氨基酸残基组成的 DNA 结合位点。这些蛋白本身虽然不能直接促进转录合成，但通过与 DNA 结合后改变 DNA 的构想，使其易于与其他转录因子（如 *msx* 等）结合而间接起到促进转录的作用。现在的研究发现。在妊娠中期鼠胚的牙胚间充质凝聚区的间充质细胞中有高浓度的 lef_1 表达，而通过反义核酸技术阻断 lef_1 功能则能诱导出包括磨牙、切牙及牙槽骨缺失在内的多种畸形。更为精确的原位杂交和免疫组织化学技术发现 lef_1 主要表达于牙胚帽状期的牙乳头中，少量见于牙源上皮中，而这些区域与 msx_1 和 msx_2 表达区域重叠。提示 lef_1 在牙胚发育中的作用机制可能与传递及调控转录因子 msx_1 和 msx_2 的作用强度有关。

3. 其他间充质来源的细胞因子

（1）*Activin βA* 基因：最近的一项研究发现在 *Activin βA* 基因缺陷型小鼠中出现牙齿发育的停滞和先天性唇腭裂的发生，通常是切牙和下颌磨牙的缺失、下颌牙槽嵴缺失。但目前该基因的具体作用时相还不明确。

（2）*dlx* 基因：与果蝇的短足基因同源的 *dlx* 基因家族在人类包括了至少 6 种不同的基因，其中有几种因为与前面提到的 *msx* 基因关系密切而引起了人们的关注。例如，dlx_1 和 dlx_2 在胚胎发育的 12 天到 14 天内在牙胚上皮和间充质中表达，且表达量与同期间充质细胞中 *msx* 和上皮中 msx_2 的表达相关。而 dlx_3 则在牙蕾间充质中表达，也与 *msx* 基因相关。虽然在 dlx_2 缺陷的小鼠中未发现明显的牙发育异常，但研究者怀疑在 dlx_1 和 dlx_2 同时突变的情况下，可能出现磨牙牙胚发育的异常。目前有人正致力于该基因与 *msx* 基因之间相互作用的研究。

（3）*pax* 基因：哺乳类 *pax* 基因家族由 9 个不同的基因组成，其共同特点是具有一个 128 个氨基酸残基组成的 DNA 结合位点，由于编码该位点的碱基序列与果蝇的配对基因同源，因此称为配对位点。根据这 9 种 *pax* 基因彼此碱基序列的同源性和表达的特征，可以划分为若干组，而 pax_1 和 pax_9 与牙胚发育关系较为密切。研究发现在 pax_1 缺陷的小鼠中出现颅面部发育的异常和其他一些骨关节病，因此有研究者推测 pax_1 和 pax_9 可能在牙胚发育中有一定作用。尽管采用原位杂交方法没有在 11.5 天到 13.5 天的磨牙牙胚中检测到 *pax* 的表达，但最近有人报道在胚胎发育的 14.5 天在间充质细胞中检测到 pax_9 的高度表达。而且，有人观察到 pax_9 缺陷小鼠出现的磨牙发育异常与 msx_1 基因缺失的表现相似，提示 *pax* 在牙胚发育中的作用值得研究。

（4）速激肽：位于哺乳动物中枢神经系统中的速激肽包括了神经递质和神经调节多肽，由 5 种不同的多肽组成。其中 4 种，包括 P 物质、神经激肽 A 和它的两种衍生物均来源于同一种蛋白前体，这种前体称为 PPT-A。生理状况下，这些多肽可以被位于细胞表面的一种神经多肽水解酶清除，后者称为 NEP。研究发现，从牙胚蕾状期到牙胚帽状期后期，牙胚间充质中都有 PPT-A 和 NEP 的表达，而在钟状期消失，这种表达特点与 *msx* 基因的表达有类似之处。速激肽的受体，即 NK-1 在胚胎发育的 13～16 天在牙胚中也出现表达，实验中

发现采用PPT-1的反义寡核苷酸或NK-1拮抗剂阻断后，牙胚发育停滞，说明速激肽可能是牙胚发育过程中一种必要的信号分子。

4．细胞因子的相互作用 在牙胚发育过程中，上皮-间充质之间的相互作用可调节其形态的发生和细胞的分化。上皮-间充质的相互诱导是有序的，是由一系列细胞反应事件组成的。在早期的牙胚发育中，上述各种因子的表达都受上皮-间充质相互作用的影响，主要表现为牙上皮诱导间充质聚集区的细胞因子，如BMP_s，MSX_s，FGF_s，Tenascin的表达，受上皮诱导之后，这些因子的表达量升高，此时，上皮的信号就转移到间充质中。

越来越多的证据表明，BMP是上皮-间充质之间的一种信号分子，可以调节多种细胞因子的表达，BMP_4是目前公认的信号分子，它产生于早期的牙上皮中，可以调节间充质中细胞因子的表达，通过这个过程来启动牙胚发育的级联反应，其主要作用有：①BMP_4可激活msx_1、msx_2和msx_3的表达；②BMP_2和BMP_4可激活面突始基发育中的msx_1和msx_2的表达；③在msx_1的存在下，BMP_4可诱导自身在间充质中的表达；④BMP_4可诱导lef_1的表达。

BMP_2虽然也表达在牙源性上皮，但它是否是由牙源性上皮产生，是否具有启动作用还不清楚。BMP_4和msx_1及lef_1的相互作用，如BMP_4的表达从上皮转移至间充质以及lef_1的表达需要msx_1。msx_1和msx_2表达升高后，FGF可诱导间充质中Syndecan-1的表达，通过Syndecan1和Tenascin结合和相互作用来启动间充质凝聚区的形成。Syndecan1和Tenascin是配体和受体的关系，这两种物质结合之后，可使细胞之间的粘附发生改变，使细胞外基质重新塑形，有助于间充质聚集区的形成和上皮形态的发生。msx_1被BMP_4激活后，也可使FGF_4的表达区扩大，而FGF_4又可进一步促进间充质细胞的聚集。msx、BMP_4和lef_1的表达量增加使未分化的间充质细胞聚集、分裂，形成高密度的细胞区。这些高密度的细胞区就是将来牙胚和面突的雏形。另有报道，msx_1基因的活化与麦克尔软骨的分叉有关，BMP_2使始基骨中的细胞增生。因此，这些因子与面突的发育关系十分密切。

概括说来，上皮-间充质相互作用机制就是：上皮中首先产生一些信号分子，如BMP_4，这些信号分子可以使间充质中细胞因子的表达发生变化，这些生长因子表达量的变化，使细胞与细胞之间、细胞表面的粘附分子与细胞基质之间相互作用，从而调节间充质细胞的发育，使间充质细胞形成聚集区，促使其向不同的方向分化。这样，牙上皮中的信号就转移到间充质中。反过来，间充质中生长因子的变化又可以作用于上皮，促进上皮的发育。这样，通过上皮-间充质的相互作用，上皮和间充质都得到进一步的发育，为将来形成各种组织和器官奠定了基础。

二、间充质凝聚区的形成和增殖

（一）细胞外基质及其受体的作用

牙齿发育的形态形成和分化是上皮细胞和间充质细胞相互作用的结果。众所周知，细胞外基质（extracellular matrix，ECM）是这种相互作用中重要的一环。如果细胞外基质中的某些成分如胶原、蛋白多糖等异常，那么牙胚的形态发育和细胞分化均不可能进行。在体外实验中，用相应的诱导剂作用，刺激产生相应的ECM，从而可以研究ECM的作用。下面，我们主要讨论在牙胚发育过程中的ECM主要成分有哪些，它们对其受体如何进行调节，以及这些细胞外基质分子通过什么途径作用于前面提到的外胚层来源的信号分子以及msx等转录因子的。

在牙齿发育过程中，上皮细胞基底膜主要含有胶原Ⅰ、胶原Ⅲ和胶原Ⅳ，以及层粘连蛋白和各种蛋白多糖等。纤维连接蛋白的表达也可见于基底膜和间充质细胞和前期牙本质凝聚区，而在终末分化的成牙本质细胞中不再表达。相类似，前胶原Ⅲ的表达也是出现在基底膜和牙间充质中，而随着间充质细胞分化为成牙本质细胞而减弱。另一方面，胶原Ⅰ则在牙间充质细胞中低浓度表达，而在牙发育的后期即前期牙本质形成和生物矿化的过程中出现高强度表达。以上这些分子在基底膜成分的协调下的共同作用，调节着间充质细胞向成牙本质和成牙釉质细胞分化。

近来，通过对牙发育过程中间充质细胞和上皮细胞中细胞外基质成分的研究发现，整合素的α_v和β_5亚单位呈现一定的规律性变化。在牙发育成

形的早期，α_v 主要表达于牙间充质细胞中，而以后随着牙齿的发育而主要表达于内层的牙釉质上皮细胞中，而 β_5 亚单位也呈现相类似的表达特征。一般情况下，α_v 和 β_5 亚单位以复合体的形式存在，并与纤维连接蛋白的功能调节有关，因此有人认为整合素 α_v 和 β_5 亚单位的复合体 $\alpha_v\beta_5$ 通过与纤维连接蛋白的相互作用而可能在牙发育的早期起到了重要作用。从组织学的观察发现，纤维连接蛋白的表达主要局限于牙胚乳头和极化的成牙本质细胞中，而整合素 $\alpha_v\beta_5$ 的主要定位则随着牙胚帽状期的变化而改变，因此可以推测牙胚发育过程中由纤维连接蛋白所诱导的细胞粘附不是靠配体的改变，而主要由受体表达水平的改变来调节。

体外的功能研究发现，基底膜的完整性是牙胚上皮发育成形的先决条件。例如，在体外培养牙胚上皮细胞和间充质细胞，通过电子显微镜观察发现，要使后者能分化为成牙本质细胞，则间充质细胞与基底膜的直接接触是必须条件。在这种上皮-间充质细胞的相互作用中，上皮基底膜随着细胞外基质的改变而不断地改建。在其他一些器官的发育中发现，上皮基底膜的完整性和调控功能的发挥依赖于一些金属基质蛋白降解酶的作用，例如，观察发现，当牙尖形成后，随着基底膜的部分降解，可以检测到明胶酶的大量增加，而明胶酶已知是一种明确且作用广泛的基质降解酶，说明在牙齿发育过程中，随着发育进程，基底膜也存在由明胶酶等基质降解酶介导的基底膜改建，以发挥基底膜在不同阶段的不同调控作用。在这一过程中，细胞外基质的变化主要是一些受体-配体的变化，细胞表面表达一些与此相关的细胞外基质分子的受体，如整合素、细胞外蛋白多糖、糖氨基转移酶等。其中，Syndecan 是牙发育过程中一种重要的分子，特别是在 msx_1 基因突变或缺失的个体中作用巨大，可能是一种替代通路。

Syndecan1 是一种最早在哺乳类上皮细胞上发现的细胞表面蛋白多糖，它同时包含有类肝素位点和硫酸软骨素位点，而这两种物质均是细胞外基质的重要成分。从分子结构上看，Syndecan 主要由三部分组成：①细胞外部分，能在蛋白溶解作用下从细胞表面释放而进入细胞外基质中；②跨膜区；③细胞内区，通过它与细胞骨架的肌动蛋白相连接。目前已经知道，小鼠的 Syndecan 的胞外区可以与多种细胞外基质结合，包括胶原Ⅰ、胶原Ⅲ、胶原Ⅴ和纤维连接蛋白等。尽管现在已知的 Syndecan 家族成员至少包括了 3 种不同的 Syndecan，但其中只有 Syndecan1 被认为与牙胚的发育有密切的关系。

在牙胚发育早期，Syndecan 主要表达于第一下颌弓的立方状上皮细胞中，包括将来分化为牙胚上皮的区域，少部分也表达于深层的间充质细胞中。随着牙齿发育过程中的上皮内陷，免疫组织化学染色发现在牙蕾中出现 Syndecan 的高度表达，并且在其周围的间充质细胞中 Syndecan 的表达也大为增加。此外，Syndecan 在细胞外基质中的主要配体 Tenascin 在内陷上皮及其周围间充质细胞中的表达也相应增强，表明在此阶段 Syndecan 与牙上皮内陷过程中的分化调控和间充质诱导有密切联系，这可以说明为什么在这一阶段二者的表达会突然大量增加。这种规律性改变及其意义，在肾脏发育过程中也可以观察到并得到了佐证，稍有不同的是，在肾脏发育中 Syndecan 和其配体 Tenascin 的表达范围稍广，除了肾胚上皮和周围的间充质以外，在将来发育中与输尿管形成相关的输尿管胚蕾中也有表达。除这种分布范围的改变外，在牙胚发育过程中 Syndecan 和配体 Tenascin 的表达随着牙胚发育的进程还出现一定的时相改变，进入钟状期，Syndecan 表达量下调并最终消失，而 Tenascin 的表达在帽状期暂时减少，但在钟状期又重新增加，并一直在成牙本质细胞分化过程中表达于基底膜和牙萌出过程的牙髓中。

Syndecan 的表达及其与其他细胞外基质成分的关系也通过体外培养进行了深入的研究，培养 24 小时后，牙胚上皮和间充质细胞的界面出现层粘连蛋白、Ⅲ型胶原和纤维连接蛋白的表达，提示在牙胚上皮和间充质细胞的相互作用下基底膜的初步形成，其中，Ⅲ型胶原和纤维连接蛋白弥散地分布于整个间充质层中，而并未完全聚集于间充质和上皮细胞界面。有趣的是，在这种体外实验中获得的 Syndecan 只与Ⅰ型胶原和纤维连接蛋白结合，却不能与其在生理状态下的配体 Tenascin 结合，但从早期牙胚中提取 Syndecan，却能与包括 Tenascin 在内的这几种细胞外基质结合，这可能是因为体内提取的 Syndecan 中保留了完整的硫酸肝素支链，而后者可能在体外培养条件下遭到破坏所

致 以上 Syndecan 在牙胚发育过程中的表达和其与同期一些在牙胚发育中起重要作用的细胞外基质的能力，说明 Syndecan 可能通过与特定细胞外基质成分的结合并调节其活性而在牙胚发育过程中起到重要作用。

1. 间充质细胞中 Syndecan 的表达　为进一步了解在牙胚发育过程中外胚层上皮细胞诱发间充质细胞表达 Syndecan 的情况，Vainio 等设计了一系列体外实验进行研究。首先，在小鼠牙胚中用小鼠特异性的单克隆抗体封闭并标记其中的 Syndecan 抗原，并在抗体上桥联蛋白水解酶将 Syndecan 消化破坏，使其呈 Syndecan 阴性。然后，将小鼠牙胚中的间充质层和外胚层上皮分别分离后，离体培养，一段时间后再用免疫组织化学染色检测，均无 Syndecan 的表达。但如果将分离的间充质和外胚层上皮共同培养，结果发现在间充质层与上皮邻接处出现较强的 Syndecan 阳性信号，而在其他区域仅有很弱的阳性反应。这一结果说明间充质中需要上皮细胞来源的信号分子的诱导才能正常表达 Syndecan。以后的实验又进一步研究了起诱导作用的信号分子，比如在分开培养的间充质中加入 BMP_4（前文曾提到这种外胚层来源的信号分子对间充质的诱导作用）共培养，结果也不能诱导 Syndecan 的表达，说明 BMP_4 不是 Syndecan 表达的诱生物质。现在的结论趋向间充质中 Syndecan 的表达需要上皮来源的多种信号分子的协同作用。

但是，在上述实验的深入中，还观察到另外一个现象，将分离的牙胚上皮和间充质层灭活 Syndecan 后，先在体外共培养 24 小时然后再分别培养，结果发现在单独培养的间充质中仍然有 Syndecan 的表达，而且用 Brdu 检测细胞的增殖情况，发现在表达 Syndecan 的区域有较强的细胞增殖现象。这现象说明这些上皮来源的多种信号分子并非需要一直持续存在，在经过上皮来源的信号分子的诱导后，间充质细胞在细胞分裂增殖的过程中可将此信号放大并持续诱导 Syndecan 的表达。

2. 信号分子对 Syndecan 表达的调控　尽管 BMP_4 不能诱导间充质细胞表达 Syndecan，但 Syndecan 的表达仍然受到其他一些外胚层来源的分子的调控。在体外实验中，将浸润有外胚层来源信号分子的一种——成纤维生长因子 4 的丙烯酸小球用与 Syndecan 具有亲和力的类肝素标记，植入间充质层中或与分离的间充质共培养，可以促进间充质细胞的增殖和 Syndecan 的表达，其他一些成纤维生长因子如 FGF_3 等也有类似的作用。这一现象说明在 Syndecan 基因的上游可能有一些受到 FGF 等调控的增强子的存在，从而使 Syndecan 的表达受其正向调控。同样的关系可能还存在于 Syndecan 和 msx_1 基因之间。在 msx_1 基因缺失的小鼠中发现 Syndecan 的表达水平明显下调，说明 msx_1 可能也是对 Syndecan 的表达具有正向调控作用的分子信号，但 msx_1 究竟作用在 Syndecan 表达的哪个环节，是直接作用于 Syndecan 或是在其上游若干级起着间接调控作用，目前还不得而知。

3. 细胞外基质对信号分子的调节　另一个值得注意的问题是这些位于 Syndecan 上游的上皮源性调节分子并不是直接弥散进入间充质中与其发生作用，而是必须首先与位于上皮细胞和间充质细胞周围的细胞外基质接触并发生一系列的相互作用。因此，在这一水平，可能是又一调节 Syndecan 等表达和间充质分化的环节。例如，上皮细胞中转化生长因子 β 是以前体形式分泌，必须在细胞外基质中被特定蛋白水解酶分解后才能被活化。在研究中观察到在牙胚间充质中存在大量未能水解活化的转化生长因子前体，说明并不是所有由上皮细胞分泌的转化生长因子都能转化为活性形式，这提示细胞外基质对这些信号分子的呈递活化可能是一个限速环节，以此精细地调节其对间充质诱导的时机和强度。

相似的调控机制同样存在于 BMP_4 的调节中，这主要是一些位于细胞外基质中的 BMP 结合蛋白在起作用。前文中提到，果蝇的 *dpp* 与人类的 BMP 高度同源并发挥与 BMP 类似的诱导牙胚分化的作用，现在在果蝇中发现存在与 *dpp* 相拮抗的 *sog* 基因，能抑制 *dpp* 诱导分化的作用。目前，用 *sog* 作为探针杂交，已经在脊椎动物中发现了与 *sog* 基因高度同源的序列，并已克隆命名为 *Xenopus* 基因，其表达产物在体外能抑制 BMP 的活性，被认为可能在体内具有调节 BMP_4 活性的作用。另外，在鼠源性Ⅻ型胶原基因编码其前体多肽 N 端的序列中可以选择性地出现一个 Cys_{10}（CR）位点，该位点序列与果蝇的 *sog* 也高度同源，其转录产物也具有抑制 BMP 家族活性的作用。在人体内最新发现的一种称为虾红素蛋白水解酶家族的物质

在酵母双杂合筛选实验中也已证实有调节 BMP_4 活性的作用。虽然以上这些可能与 BMP 相关的调控基因的在牙胚发育中的作用机制尚未明确，但至少说明了 BMP 等决不仅仅是简单地弥散进入间充质诱导其分化，而是有着其复杂的调控机制。

同样，细胞外基质也调节着前面提到过的另一重要信号分子成纤维生长因子的活性。众所周知，成纤维生长因子具有与类肝素样分子结合的能力，因此包括我们在全面着重讨论过的 Syndecans 等具有硫酸肝素样结构的蛋白多糖就具有与其结合并调节其活性的作用。据认为，Syndecans 可能作为一种低亲和力的成纤维生长因子配体在其调控过程中起到信号呈递的作用。除成纤维生长因子外，另外一些细胞表面分子如 MK、HB-GAM 这两种角蛋白分子也属于具有肝素结合位点的蛋白分子，在由上皮细胞向间充质弥散的过程中，也在细胞外基质中受到类似调控机制的影响。

（二）间充质细胞增殖的调控

在体外进行的牙胚上皮和间充质细胞的重组实验中，已经证实上皮细胞的存在是诱导间充质细胞增殖的先决条件，同时又通过一系列反馈信号对间充质细胞增殖的速率进行着调控。可能的调控因子包括了前面提到的 Syndecans 及其配体 Tenascin，以及一种与细胞增殖密切相关的原癌基因 *myc* 的蛋白产物。通过免疫组织化学染色发现在间充质细胞中有 *N-myc* 的表达，而在牙胚上皮中表达 *C-myc*，通过检测 *N-myc* 和 *C-myc* 的表达强度，可以在一定程度反应细胞的增殖情况。另外，用 Brdu 标记技术检测分裂增殖细胞（主要是处于有丝分裂 S 期的细胞），同时检测 Syndecans 及其配体 Tenascin 的表达，发现增殖指数与 Syndecans 的表达强度密切相关，与其配体 Tenascin 也有较弱的一致性，说明至少 Syndecans 除了诱导间充质细胞聚集外，对调控其增殖也有一定作用。成纤维生长因子在牙胚发育的全程均有表达，已证实对间充质细胞的聚集和增殖都有一定的调控作用，在体外培养中，加入成纤维生长因子 4 可以促进牙胚间充质细胞的增殖。总之，以上的各种生长因子、细胞外基质可能通过相似的机制共同对间充质的增殖起着调控作用。

在外胚层来源的信号分子中，尽管 BMP_4 本身不具有促进细胞增殖和 Syndecans 表达的作用，但是，从理论上讲，与 BMP_4 同属转化生长因子超家族的转化生长因子 β 能够通过与成纤维生长因子或其他在牙胚中表达的具有肝素结合位点的生长因子结合，从而间接地促进细胞的增殖。实践中，也已经检测到在间充质的聚集和增殖过程中有转化生长因子 $β_1$ 的表达，并且与 Syndecan 和 Tenascin 的表达量有一定的相关关系，可能对后者的表达水平有一定的调节作用。

三、牙齿发育后期的基因调控

（一）成牙本质细胞的特化

成牙本质细胞的发育，包括了成牙潜能的获得、有丝分裂后的细胞极化并沿牙髓呈单层排列、终末分化、牙本质基质的分泌以及矿化等一系列的过程。成牙本质细胞的分化，主要出现在胚胎发育的 17 天至 18 天，这时牙胚中再次出现了曾在牙发育早期出现过的 *msx* 基因及其他一些转录因子的表达，一些与牙齿早期发育过程中相类似的调节通路同样出现在牙齿的后期发育过程中。

牙本质的形成最初起源于来自神经嵴的一部分获得了成牙潜能的细胞群，并最终分化成为包括成牙骨质细胞、成牙本质细胞、牙周细胞和牙髓细胞在内的多种成熟体细胞的前体细胞。在牙齿发育的早期，来源于间充质的牙胚乳头细胞具有分化为成牙本质细胞或牙髓细胞的双向分化潜能，其最终的分化方向受到了上皮-间充质界面的一些分子的影响。成牙本质前体细胞主要位于与内釉上皮相邻的内侧面，二者在相互接触中通过一系列的相互作用调控着细胞的分化方向和分化后细胞的定位。在成牙本质细胞的终末分化中，伴随着一些特异的细胞水平的规律性变化，如成牙本质前体细胞分裂停止，纺锤体转为与基底膜呈垂直向，细胞向基底膜移动并接触，细胞伸长并极化。成牙本质细胞的这种极化过程与细胞内骨架的改建有关，包括了细胞微丝、中间丝和细胞微管的重排。进入成牙本质细胞终末分化的末期，出现Ⅰ型、Ⅲ型、Ⅳ型和Ⅴ型胶原以及一些非胶原蛋白的分泌，这些非胶原蛋白包括了骨唾液酸性蛋白（BSP）、牙本质唾液酸性蛋白、骨钙素和骨连接蛋白等。其中，还包括两种重要的牙本质磷酸蛋白：牙本质磷蛋白和牙本质基质蛋白。有证据表明，至少在一定程度上，这些分子事件的发生，是前面已多次强调的上皮——间充质相互作用的结果。例如，多项体内和体外研究已经证实，通过胰酶消化去除牙乳头附着的上皮后，在没有来源于上皮的分

子信号的情况下，成牙本质细胞根本无法分化形成。但最近的一项实验中在单层培养的牙髓细胞中，即使没有上皮的影响，也能形成一些成牙本质样细胞，目前可能的解释是在分化终末的牙髓细胞中已经获得了某些分化必须的信号，并通过自身的放大作用维持其余下的分化过程。

1．内釉上皮对成牙本质细胞终末分化的调控 内釉上皮对成牙本质细胞终末分化起着重要的调控作用，关于其调控的机制，目前也有较多报道。在20世纪30年代，就有人通过在体外培养牙乳头和成釉器，发现上皮和间充质的相互协调作用是成牙本质细胞功能性分化的前提，在实验中牙胚上皮在间充质的作用下能分化成为内釉上皮，而牙乳头在内釉上皮的诱导下分化出成牙本质细胞，再次证明了这个过程中二者的交互诱导和调控。另外，如果先用Brdu标记处于有丝分裂S期的釉细胞，并将处于增殖分裂象的成釉器在体外与牙乳头共同培养，发现成牙本质细胞的分化过程受到了抑制，提示内釉上皮本身的增殖能在一定程度上负向调节成牙本质细胞的分化过程。正如在前文对细胞外基质的讨论中提到基底膜对于成牙本质细胞分化的影响，内釉上皮的完整的基底膜在调节成牙本质细胞的分化中发挥了相当作用。在实验中如果将基底膜降解破坏后，再与牙乳头共培养，不能诱导其分化，而在培养15～18小时后，随着完整基底膜的重新合成，牙乳头的分化才能正常进行。基底膜的作用还可以从另一个反面的证据中得到印证，衣霉素能有效地抑制成牙本质细胞的分化过程，可能正是因为衣霉素能严重地破坏基底膜的完整性。

别的一些可能来源于内釉上皮的细胞外基质成分，如Ⅲ型胶原、纤维连接蛋白、Decorin和Tenascin也在成牙本质细胞的分化过程中发挥了一定作用。在牙胚发育的早期，进入成牙本质细胞分化阶段以前，Ⅲ型胶原主要聚集于基底膜中，但在成牙本质细胞分化开始后，就出现表达量的明显下调；而纤维连接蛋白则表现出相反的趋势，在成牙本质前体细胞和极化细胞中高度表达；Decorin出现与纤维连接蛋白一致的改变规律；而表达于基底膜的Tenascin和釉蛋白的表达强度也大为增加。这些与成牙本质细胞分化过程协调的变化，提示这些分子在这一分化过程中起着一定的作用。

除了内釉上皮的细胞外基质的作用外，一些生长因子和转录活化因子也在成牙本质细胞的终末分化过程中发挥着类似的作用。例如，转化生长因子β_1在牙发育过程的钟状期早期表达削弱，但在分化的分泌期成牙本质细胞中高强度表达。又如，成纤维生长因子3在间充质聚集、成牙本质细胞分化开始指导分化发育成熟的过程中均有表达。这两种生长因子的表达据推测与上皮-间充质间的信号传导通路有关，通过它们调节着成牙本质细胞发育中的其他基因的表达。

在与牙乳头相邻的间充质中，还出现了转化生长因子家族的另一成员转化生长因子β_2的表达。这样，目前已经观察到了转化生长因子$\beta_{1,3}$、神经生长因子等多种生长因子及其相应受体在成牙本质细胞分化过程中出现并参与其调控。

2．*msx*$_2$和BMP_2在牙齿发育后期的作用 除了上述细胞因子外，在牙齿发育早期的调控中发挥了重要作用的*msx*基因在这一阶段同样起着重要的作用。据检测，在成牙本质细胞分化初期，*msx*$_2$的表达明显增加，并且伴随着转化生长因子家族成员BMP_2的相应改变，这种改变的伴随关系，与在牙发育早期出现过的*msx*$_1$与BMP_4的关系有一些相似之处。具体地讲，在帽状期，*msx*$_2$的表达主要局限于邻近内釉上皮的牙乳头细胞中，在牙齿发育后期，成牙本质细胞和成釉细胞的分化开始后，这些细胞中的*msx*$_2$表达转为阴性，而原本不表达*msx*$_2$的未分化牙乳头细胞在分化为成牙本质细胞和成牙本质下层后则出现*Msx*$_2$的强阳性反应。相类似，在帽状期BMP_2表达于牙乳头中央部位的间充质细胞中，而后期也表达于与*Msx*$_2$相同的细胞层次中。在*Msx*$_2$基因缺陷型小鼠中也观察到了成牙本质细胞分化的停滞。这些结果说明BMP_2和*msx*$_2$在牙齿发育晚期的表达改变是成牙本质细胞分化过程中的重要一环。据推测，其作用原理是：已知成牙本质细胞的分化过程在一定程度上受到内釉上皮增殖的影响，而*Msx*$_2$的一个作用是抑制细胞增殖并促进细胞凋亡，从而可能通过这一通路间接地维持了成牙本质细胞的分化进程。

（二）成釉细胞的特化

与成牙本质细胞的特化过程相比，成釉细胞的特化的时期早于前者。牙釉质形成过程可以看作是从成釉细胞的前体——牙板的形成开始的一个自然延

续的过程，最后以分化为具有牙釉质分泌能力的成釉细胞而结束。在这一过程中，有几种牙釉质发育中特有的基因先后表达。第一种称为簇蛋白基因，编码一种阴离子釉蛋白，这种蛋白最早在胚胎发育的13天就开始表达，在这一阶段，内釉上皮还未极化，仍然处于分裂增殖的阶段。到帽状期，除了簇蛋白外，内釉上皮还开始表达另一种蛋白：釉蛋白。后来发现在帽状期釉蛋白开始表达前、簇蛋白表达之后，还有第三种，即成釉蛋白的表达。这些结果说明在胚胎发育的14天以前，成釉作用已经开始，所以可以理解为什么在帽状期或钟状期后将成釉器离体与其他组织重组后仍然能继续牙齿发育的全过程。此外，在帽状期后将上皮分离后培养，可以正常地表达釉蛋白，提示来源于间充质的簇蛋白和釉蛋白表达的促进因子可能在更早期就作用于牙胚上皮，这与前文中关于上皮与间充质的相互作用是一致的。

在成釉细胞分化过程中，除了牙乳头中间充质细胞的影响外，牙胚星网层和中间层通过一些重要分子也起到了一定的作用。例如，在钟状期后期，星网层和中间层中均有 msx_2 的表达，而动物实验也证实在星网层和中间层中 msx_2 表达阴性的情况下，往往出现牙釉质发育的缺陷。

四、小　　结

以上主要讨论了在牙胚发育的不同时期参与牙胚发育调控的多种外胚层信号分子、转录活化因子、细胞外基质分子等在这一漫长过程中的作用及动态变化规律，始终贯穿整个牙胚发育过程的上皮-间充质的相互诱导、相互调节信号也正是依赖于这些细胞因子的传递。图 11-1-2 中大致显示了这些细胞因子的作用阶段，但要完全明了在这一过程中细胞因子的彼此作用，目前还有相当的难度。

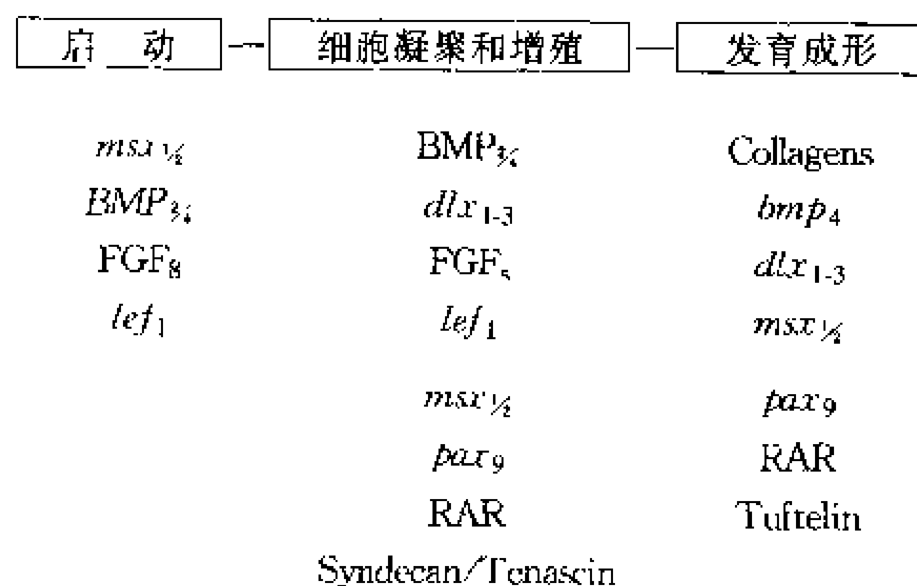


图 11-1-2　牙胚发育不同阶段信号分子作用模式图

第二节　唇腭裂的分子生物学机制

唇腭裂（cleft lip and palate, CLP）是一种常见的先天畸形，尽管其病因尚未明朗，但一些基因异常被认为是一部分家族性唇腭裂的重要原因。通过大量分子生物学研究，目前发现位于染色体6p的转化生长因子-α（transforming growth factor alpha，TGF-α）、位于17q维甲酸受体α（retinoic acid receptor alpha，RARA）、位于4p的 msx_1 等均与部分家族性唇腭裂有关。近年来，确定与家族性唇腭裂相关的特定基因位点一直是这一研究领域的热点。

一、转化生长因子α

在寻找与CLP相关的基因过程中，研究者发现从一些与头面部发育关系密切的所谓候选基因中筛选具有较高的成功率，而转化生长因子α（transforming growth factor alpha，TGF-α）正是目前一个最有可能的候选基因。

一些研究将CLP患者TGF-α等位基因的出现频率与正常对照组进行了比较，结果发现在CLP患者的TaqI位点等位基因的出现频率增高，显示TGF-α与CLP之间存在密切关系。虽然早期和晚期腭形成在基因调控和胚胎学上均有差异，而通常认为TGF-α主要在晚期起较重要的作用，但其是否同样与早期腭形成有关尚难以肯定。

二、4p16 区位的 msx_1 基因

动物研究发现，在特定的 msx_1 基因所在区位缺失的小鼠中出现腭裂的损害。由于 msx_1 基因并不在胚胎的腭部发育的过程中表达，因而这一发现令人意外。目前可能的解释有两种，①msx_1 基因可能通过与其他基因之间的相互作用影响腭部的发育；②由于正常情况下 msx_1 基因多在下颌发育过程中表达，如果腭裂是下颌异常发育的结果，那么 msx_1 基因的确可能引起腭裂的发生。但这些推测目前还仅限于动物实验研究，在大规模的人群调查中还未得到证实。最近的一项研究检验了腭裂与 msx_1 基因缺失的相关性，却未能得到阳性结论。同时，该项研究还对其他一些分子标志与腭裂的相关性进行了定性分析，发现除 msx_1 基因外，位于

19q13 区位的原癌基因 *bcl*-3 与某些家族性腭裂有更密切的相关性。

三、17q21 区位的维甲酸受体-α基因

同样，维甲酸受体-α基因与腭裂发生的关系也还存在较大的争论。支持该基因的异常与家族性腭裂发生有关的证据主要来源于动物实验研究的证据。在一最近发表的动物研究中，研究者发现腭裂小鼠中一段基因区位高频改变，该区位与位于人类 17 染色体的维甲酸受体-α基因高度同源，间接提示了维甲酸受体-α基因与腭裂的相关性。但在人群研究中，上述结论也未得到充分证实，甚至有学者根据一些研究认为不应将维甲酸受体-α基因列为家族性腭裂的候选基因。

四、唇腭裂中基因与环境因素的相互作用

尽管目前的研究还未能明确影响唇腭裂的基因的准确定位，但关于与唇腭裂相关基因与环境的相互作用的报道较多。有研究者曾研究患者居住地的改变与唇腭裂的复发的关系，但尚未得到阳性结果。而此前关于一些药物与唇腭裂的关系的研究较多，如苯妥英、维甲酸等均被认为与唇腭裂有较密切的关系。吸烟和饮酒也可能与唇腭裂有一定相关性，已有研究认为这些环境因素可能通过增强特定个体固有的基因缺陷而在唇腭裂的发病中起到重要作用。

五、结　　论

综上，目前认为位于染色体 6p 的转化生长因子-α、位于 17q 维甲酸受体-α、位于 4p 的 msx_1 等均与部分家族性唇腭裂有关。这些基因在唇腭裂发病中的具体作用机制及这些基因之间以及他们与环境因素间的相互作用都远未明确，随着这些问题的回答，将使关于唇腭裂发病的分子机制的理解得到深入。

（唐高妍　罗　刚　陈谦明）

第二章　常见口腔微生物的分子生物学

第一节　龋病微生物的分子遗传与分子生物学

一、致龋性链球菌突变株分离

病原微生物突变株的分离在微生物学研究中具有重要的地位。因为特异突变株的成功分离不仅能提供细胞水平研究病原体毒力机制的可能，同时也提供了构建全菌疫苗的可能性。这些突变株能够诱发机体的免疫反应，但同时几乎不引发或只引发轻微的病理效应。此外，突变株也为研究者提供了一条研究细胞毒性的生物化学途径，因为一种遗传确定子（determinants）功能的消除，可能会加速另一种遗传确定子的纯化。因此，只要能特异地、选择性地使编码病原体毒性产物的遗传确定子失活，即能分离出病原体的特异性突变株。此外，特异突变株的分离还需有另一前提：即要能复制出适当的动物模型。因为，只有在复制的动物模型上，研究者才能通过比较性的研究确定突变株在定植及毒力等方面与野生株的区别。牙体龋坏的动物模型已在几种动物身上成功建立，因此，致龋性链球菌突变株的分离与测试是具有可行性的。

致龋性链球菌突变株的分离在认识及印证病原体的重要表型特点方面具有重要意义。然而，研究者在此实验途径中要注意，化学性致突变剂可能导致多种突变的发生，特别对于像N-甲基-N-硝基-N-亚硝基胍（N-methyl-N-nitro-N-nitrosoguanidine）这样的致突变剂来说更是如此。另外，磺基乙基甲烷（ethyl methane sulfonate）也具有类似的特性。这样，采用这些化学诱变剂可能出现这样的问题，即单个表型可能是两个不同的遗传基因改变的结果。但可以采用一些措施印证获得的突变，使这一潜在的并发症减轻到最低程度。一种方法是将获得的突变株基因引导至未突变的、同种菌系的母代，或选择出原始突变株的回复突变株。前者在目前对致龋性细菌的分离来说常常是不可能的，因为在所有致龋菌中都具有可操作性的基因转移系统（见后）相对缺乏；然而，回复突变株的分离，已经有效地应用于证实不溶性葡聚糖合成与致龋性的关系。另一种方法可能会有帮助，但还不足以得到结论，即测试突变分离株在致病特性上与野生型相比具有的特点。此外，根据不同种系的链球菌在动物模型上致龋具有不同的特点，甚至，同一Brattha Ⅱ血清型的链球菌其毒力也具有明显差异的理论，利用定菌（即特异的无致病病源菌）动物的研究可以获得突变株产生的不同的毒力的数据。生物化学与分子生物学克隆途径已经证实，许多认为对于细菌毒力重要的基因产物（如细胞外酶、表面蛋白抗原）的分子相对较大，一般认为，大的基因产物不会同时具有多种功能（如葡糖基转移酶同时具有聚合体形成活性及聚合体粘附特点），因此，假如怀疑获得的突变株同时具有两种突变，可以通过重组DNA的方法使其某一基因产生错义突变，从而改变基因产物的特性，同时观察第二表型特点有无改变即可证实突变株的突变特点。

不可置疑，传统的遗传学方法在突变株的分离与研究方面起到了很大作用。然而，通过分子克隆技术所产生的特异性突变株，使研究者可以得到更加具有对比性、精确的遗传工具。比如等位交换技术（allelic exchange）已被证实在变型链球菌的研究方面具有重要作用。

将从经典遗传致突变途径所获得的突变株与克隆到的链球菌基因耦联进行研究具有很高的价值。例如，从经典途径可能获得许多不能合成细胞外葡聚糖的突变株，这些突变株已经在动物模型上得以证实。这样，研究者即可利用从葡糖基转移酶基因得到的顺式和反式（subcistronic）DNA探针，评估这些菌株存在的分子损害。其结果可以帮助利用寡核苷酸引物去克隆和序列分析这些基因，从而确定存在于核苷酸水平的各种突变。然后，这些结果可以与以降解高分子量的葡糖基转移酶分子链的生物化学研究结果相比较。假如需要，同源菌系还可以采用此新的资料加以构建，并且在体外再测试。简言之，最近几年口腔链球菌的分子克隆研究进展

很快，利用这些进展进一步研究以往分离到的致龋性链球菌的突变株显然具有重要意义。表 11-2-1 简要地总结了致龋性突变株的简要信息以及对毒力在一定程度上的影响因素。

表 11-2-1　致龋性链球菌的突变表型

原始表型	粘附于牙面能力	自身聚集	动物牙菌致龋力
水不溶性葡聚糖缺乏	+ 或 −	+ 或 −	降低
水溶性葡聚糖缺乏	+	−	无变化
水不溶性葡聚糖高产株	+	+	增加
细胞间多糖储存缺陷株	未确定	未确定	降低
乳酸脱氢酶缺乏（低酸株）	未确定	未确定	降低

二、口腔链球菌分子遗传学特性

（一）质粒与结合

质粒是存在于微生物染色体以外的一段具有自主复制能力的环状 DNA。与其他的原核生物一样，寻求染色体外遗传成分的研究，推动了将分子生物学技术应用于致龋性链球菌的研究之中。因为质粒研究不仅能提供微生物生物学上的一些特性，如交合子提供能力，而且质粒还能够提供完成致龋性链球菌分子克隆所需的粗原料。许多研究显示，5%～10% Bratha Ⅱ 变型链球菌的 c 和 e 血清型中存在小质粒（10kB）。小质粒也能在野生鼠链球菌（S. ferus）中发现，但其频率更低。到目前为止，企图将致龋性链球菌的某型表型功能与天然的质粒相关联的研究尚未成功。然而，某些质粒已经被用于构建克隆载体，并加速了各种链球菌菌系的分子遗传学分析研究（表 11-2-2）。

尽管天然的交合性质粒在致龋性链球菌中尚没有发现，但能够通过交合将广谱宿主质粒 PAM β_1（交合性，具红霉素抗性）从粪肠球菌（enterococcus faecalis）转移到远缘（S. sobrinus）中。Smith 和 Clewell 证实了在肠球菌中（enterococci）中应用交合性转移体系 pVA797（pIP501 质粒的衍生体）。他们成功地将含有一段重组质粒的克隆基因从血链球菌（S. sanguis）转移到了粪肠球菌（E. faecalis）。尽管有这些研究报道，但至今，在致龋性链球菌中还未成功地有效应用交合性转移。但已有报告证实将交合性转移子（transposon）Tn916 转导到了变型链球菌（S. mutans）。在血链球菌发现了与 Tn916 相似的交合性转移子，有证据显示他们是天然存在于致龋性链球菌之中。

表 11-2-2　链球菌质粒克隆载体及其先代

质粒载体	大小（kB）	遗传标记	宿主或复制子
母代质粒			
PAMbeta1	25.5	Em^r	粪链球菌（S. faecalis）
PIP501	30.0	Cm^r，Em^r	粪链球菌（S. faecalis）
PVA380-1	4.2	Cryptic	野生型链球菌
PVA318	5.4	Cryptic	变形链球菌
PACYC184	4.0	Cm^r，Tc^r	大肠杆菌
通用克隆			
PGB301	9.8	Cm^r，Em^r	PIP501
PVA736	7.6	Em^r	PVA380-1
PVA749	5.2	Em^r	PVA380-1
插入复制突变载体			
PVA891	5.4	Em^r，Cm^r（大肠杆菌） Em^r（链球菌）	大肠杆菌
穿梭质粒载体			
PVA838	9.2	Em^r，Cm^r	PVA380-1 PACYC184
PSA3	10.3	Cm^r，Tc^r，Em^r	PIP501， PACYC184
PYA629	11.2	Em^r，Tc^r	PVA318， PACYC184

注：kB，千碱基对；抗生素抗性标记：Em：红霉素；Cm：氯霉素；Tc：四环素

（二）转化

细菌细胞从环境中涉取并稳定DNA遗传的过程被称之为转化（transformation）。许多口腔中血链球菌系都具有所谓的遗传能力及以高效率转化质粒或染色体DNA的能力。血链球菌转化系统可用于构建各种重组质粒，这些质粒能够被当作口腔链球菌基因的克隆载体。这一系统的研究被一种理论所促进，即有学者认为将链球菌基因克隆到大肠杆菌可能不会完全得以表达。而且，获得的各种链球菌克隆具有下述优点：①在同源背景上研究链球菌基因表达；②允许构建部分二倍体菌系；③允许引导突变基因进入宿主染色体；④使研究者能够大量获得特异性基因产物。现在许多这些研究目的基本已经实现了。

由于血链球菌转化系统被用于构建具有应用前景的质粒克隆载体，从而更新了在此微生物中的分子克隆策略。与此系统有关、需要解决的一个问题是：在转化后伴随着双链DNA的摄取，DNA的处理问题，因为这些DNA在进入细胞的过程中，被转化成了单链DNA，质粒是从这些单链DNA中再聚集而形成。血链球菌的质粒DNA的转化过程中发现有一个第二顺序动力学（second-order kinetics）的过程，这种情况在链球菌基因克隆中会产生严重问题，因为第二顺序动力学有效地阻碍了细胞内完整的重组分子的形成。为了预防这一问题，在血链球菌中发展出了一种基因自救（gene rescue）系统。此系统能使研究者跟随DNA进入细胞后即捕获得到重组分子。这一系统已成功地将变形链球菌染色体基因克隆到了血链球菌之中。

在1981年，Perry与Kuramitsu发现一些变形链球菌的菌株能够形成遗传能力，能利用染色体与质粒DNA进行转化。这一发现促使了研究者能够直接将特异性的DNA片段引导入变形链球菌的细胞。这也是我们将会提到的通过等位交换方法获得突变株理论的基石。研究发现，变形链球菌的遗传能力具有与血链球菌相似之处。与血链球菌相同，变形链球菌的遗传能力是可引导性的（inducible）。质粒与染色体DNA都非特异性地粘附于遗传细胞的表面，约50％粘附的DNA被降解，伴随着单链的进入，而不是双链进入细胞。与血链球菌一样，单体性质的质粒DNA采用第二顺序动力学转化变形链球菌。这种外源性DNA从双链变单链进入细胞，紧接着部分两条质粒分子再聚集而形成双链的DNA分子的过程即为第二顺序动力学。这些事件使这种细菌的分子克隆（与血链球菌一样）变得复杂化了，即要求使用辅助性质粒系统（质粒自救系统）进行克隆研究。变形链球菌与血链球菌的遗传能力又存在差距，其主要差距在于实际转化后获得具有遗传能力的细胞的比率不同。几乎所有的血链球菌细胞都能够被诱导出具有遗传能力，而不到1％的变形链球菌细胞能够形成这种能力。这种现象的基础尚不清楚，但很明显，这种现象是变形链球菌具有较低转化频率的原因。而且，这一过程可能在体内的口腔链球菌的遗传信息交换方面发挥了作用。

（三）重组DNA

口腔微生物的基因克隆涉及到多种克隆载体与系统。直接将各种口腔微生物的基因克隆到大肠杆菌使用的载体包括质粒，cos体，噬菌体。总的来讲，链球菌基因序列较容易地在大肠杆菌体内转录与翻译。

血链球菌拥有的天然转化能力使其成为口腔链球菌基因克隆的首先考虑菌系。虽然变形链球菌转化能力较低，但也能被用于构建载体。许多研究小组已经构建了用于口腔链球菌的基因克隆载体。表11-2-2提供了这些载体的简要描述。这些克隆工具中最常使用的一类载体是穿梭载体及直接突变载体。前者的分子在本质上具有双功能序列，它能在大肠杆菌和链球菌中复制。此外，他们还含有分别在两种不同宿主中表达的选择性标记（抗生素抗性基因）。这些载体常被应用于克隆在大肠杆菌中易于被研究的基因序列。即这些被研究的基因序列能在大肠杆菌中采用免疫的、功能的或DNA同源序列的方法测定到。这些重组质粒然后被纯化并通过转化转导进入希望的链球菌宿主之中。重组细胞能被采用辅助性的质粒克隆方法以较好的效率选择或通过采用高浓度DNA使第二顺序动力学发挥作用，以使变形链球菌或血链球菌的质粒发生转化。

直接突变载体是采用可能得到的克隆的基因序列构建特异性的突变株。质粒包含有大肠杆菌起源的复制位点及在链球菌宿主细胞中表达的抗生素基因。其主要过程如下：首先，可疑的反式基因片段被克隆到大肠杆菌载体中。这些片段必须是内在性的并不含任何一个顺子的末端，以便避免在重组过

程中产生部分性的复制。然后，重组质粒被分离并被用于转化链球菌的细胞，并选择适当的抗生素表型。因为质粒在链球菌细胞中不复制，唯一的获得抗生素抗性子的途径是通过将质粒整合进入基因组。此过程可由克隆的DNA序列介导的质粒与染色体之间的相互重组而完成。重组将待研究的基因拼接，并导致插入突变。整合位点的序列在重组过程中得以加倍，因此，常将此过程称为插入重复突变（insertion-duplication mutagenesis）。

采用克隆基因获得特异突变的另一途径是等位交换技术。这种技术在某些方面具有与插入重复突变相似之处。其过程如下，从链球菌中获得待研究染色体的片段，并在体外插入一段能在链球菌中表达的抗生素抗性标记基因，插入位点一定在基因的编码序列之内。重组质粒转移进入大肠杆菌并进行选择后，通过转化的方式被引导进入链球菌细胞，并再次通过抗性基因进行选择。因为在重组质粒中，染色体DNA位于抗生素抗性盒子的两翼（包括待研究的基因），并与链球菌的基因组具有同源性，因此，重组基因得以通过额外的整合插入到染色体，从而获得了缺失一个拷贝基因的突变型基因，然后，再采用生物化学或动物实验评价这些突变子。等位交换是一条制造特异性突变子强有力的途径，它大大地降低了应用化学性致突变剂、以及产生多发性突变可能性的危险。然而，需注意的是，等位交换时，插入突变可以引起下游基因序列的极性效应从而引起这些突变株遗传信息的错译。这个问题可以通过在下游序列再次插入一额外的插入突变并对比评价这些突变的效果得以解决。

另一不用化学或物理因素诱发突变而获得突变株的技术是将可转移性片段（transposable elements）插入宿主染色体，诱发特异性插入突变。许多转移子能在转移过程中随机插入靶DNA，因此，他们能够实现此目标。应用于此方法的可转移的遗传性成分含有抗生素抗性标记，从而能够直接选择测定转移性突变子。为了应用此方法学，研究者必须要寻求一种方法将转移子传递到细胞，并且在此过程中，迫使转移子转移进入靶DNA。这些通常是微生物转移子诱发突变方案发展过程中的限速（rate-limiting）因素。Kuramitsu获得了一个可以在口腔链球菌中表达的转移子，由肠噬菌体mu携带红霉素抗性基因构成。该研究者将此转移子用于大肠杆菌，以诱发携带有葡糖基转移酶基因质粒的突变。然后将携带已失活的转移插入片段重新转导回变形链球菌中，产生了一突变株细菌。此株细菌不能产生水不溶性细胞外多糖。另外，Procino等报道，Tn916（具有四环素抗性）能够作为质粒的一部分被转导进入变形链球菌，但并不能在此宿主中复制。通过四环素抗性的选择后，获得了在染色体各位点上携带Tn916的转移性突变子。部分这些转移性突变子是营养缺陷型，需要在特定的培养基（含特殊的氨基酸）上生长。这种技术的其他优点还在于能通过直接选择的方式即能克隆到转移子两侧的区域并利用转移子在染色体的各个位点上作标记以增强连锁分析及遗传图谱。

随着分子生物学的发展，不断有新的研究手段和工具出现，从而使口腔微生物学家进一步地利用这些工具克隆口腔细菌基因、弄清基因特性或创造出特异性的新的突变子。例如，Caufield与同事将隐匿性质粒作为遗传标记进行口腔链球菌的流行病学与家庭传播性研究，此外、他们还利用限制性内切酶技术消化链球菌染色体DNA并用这些消化片段从事相同目的的研究。这类分子水平的分析研究也被用于调查口腔链球菌菌系与细菌性心内膜炎发作间隙关系的研究。这些遗传指纹研究方法虽然从技术上说较血清或毒素分型更难，但具有更高的应用价值及可靠性。

（四）基因图谱

由于血链球菌具有能够被转化的能力，因此，可以通过连锁分析以确定基因的位置。分子克隆技术加强了确定克隆基因片段相对位置的能力。在单倍体原核生物，基因连锁是通过转导全细胞DNA进入细胞并且评价两种遗传标记的共转化频率而得以确定。克隆DNA片段的直接分析以及共转化研究是应用于研究变形链球菌基因染色体定位的方法。在诱导遗传能力后，克隆的DNA片段被转导进入变形链球菌。混合培养研究显示口腔链球菌能够利用此系统在人体口腔内交换DNA。这种菌系间异源性特异遗传信息的交换，具有加强潜在的病源因素在口腔菌群中进化的作用。

至今，变形链球菌染色体图谱的研究主要集中于确定各种克隆位点相互间及距标准染色体标记的联系程度。对于具有不能直接选择的基因，如像*gtf*A（具有蔗糖磷酸化酶活性的一种酶），需要在

待研究的基因附近或基因中利用重组 DNA 技术插入选择性的抗生素抗性标记。通过这些技术，Perry 和 Kuramitsu 发现 *gtfA* 基因与甲硫胺酸（methionine，Met^{+}）基因密切相关但不与细菌素产物或其他营养缺陷标记如色胺酸（tryptophan）或异亮氨酸（isoleucine）相关联。进一步的研究显示，*gtfA* 与果聚糖转移酶（fructosyltransferase，*ftf*）和 6-磷酸蔗糖脱氢酶（sucrose-6-phosphate hydrolase，scrB）基因紧密相关联。共转化频率的比较显示这些基因在染色体上的位置顺序是 *gtfA*，*ftf*，*scrB*，而且，*gtfA* 较 *ftf* 最近。相似的工作显示，葡糖基转移酶 B 基因（gtfB）与这些蔗糖利用基因相关。其他的直接选择表型包括氟抵抗力与染色体抗生素抗性基因（如链霉素或 rifampicin 抗药性）都使这些细菌基因组得到了较好的分析，但还没有通过这些技术完全完成基因的定位。

第二种确定基因连锁更直接的方法涉及到亚克隆 DNA 片段的分析。这项技术要求受分析的 DNA 片段需要在 10kb 大小左右。Kuramitsu 和 Macrina 共同研究的结果是 *gtfB* 和 *gtfC* 在染色体上的位置是相邻的。序列分析显示两个基因是同一个方向，而且可能由单一的多顺反子信息（polycistronic message）转录。*gtfA* 基因亚克隆显示 *gtfA* 与 *dex*（葡聚糖酶 dextranase）确定子密切关联。但 Perry 却发现，*dex* 活性与 *ftf* 相连锁但不与 *gtfA* 相联系。推测这种观察结论的差异可能是由于变形链球菌染色体上存在着多个 *dex* 基因或者可能是这些研究所采用的菌系中存在着染色体的重组。

变形链球菌利用蔗糖的一种运输方式是 PTS［phosphoenolpyruvate（PEP）-dependant phosphotransfe-rase system（PTS）］。已认识到，此系统需要 PEP、细胞浆成分酶Ⅰ（EⅠ）、与细胞膜相关的糖特异 EⅡ成分。DNA 序列分析显示变形链球菌 GS-5 的 EII^{suc}（即 *scrA*）基因与 *scrB* 基因相邻。

各种糖利用基因亚群的密切关联使研究者们推测他们在变形链球菌的染色体上的某一区域是按顺序排列的，但需进一步的工作印证。目前尚无可能确定这些基因的相互关系，主要是因为变形链球菌基因转导系统的限制。与其他的革兰阳性或革兰阴性细菌的转导系统不同，这些细菌的转导系统可以一次交换上百万的染色体碱基对，然而，能够转导进入变形链球菌的 DNA 片段的大小相当有限（可能仅仅在 10～40kb 之间）。但随着大量的限制性内切酶的发现及商业化供应，以及能够通过直角场凝胶电泳技术（OFAGE）分离大片段 DNA 分子技术的突破，允许在原核细胞染色体上直接进行基因的物理图谱定位，有望使此问题得到突破。例如，*NotI* 和 *SfiI* 是能够识别 8bp 序列的限制性内切酶，分别能将 4000kB 大肠杆菌的染色体切割成 20 份，因此，可以应用这些或相当的酶切割变形链球菌染色体，然后采用 OFAGE 使这些片段分离，并用克隆到的基因作为探针进行 Southern 杂交分析，从而肯定与染色体相连锁的特定片段。

使用各种限制性内切酶作出的物理性基因图谱能够初步了解到变形链球菌染色体上的基因排列情况。例如，Pucci 和 Macrina 在几种血清型的 S.mutans 中采用标准限制性内切酶研究 *gtfA* 周围染色体的状态。他们的结果显示，尽管此基因在相对密切联系的血清型中是很保守的，但在此决定子两翼的区域中却存在一定差异，甚至密切联系的 S.mutans 血清型（如相同的 BratthaⅡ血清型）中也可能存在着较小的或较大的染色体差异。一些细微的差异可以通过转化实验或物理遗传图谱研究证实。

三、口腔链球菌的分子克隆

由于口腔链球菌与疾病的明确关系（即龋病），及在口腔菌系中的比例也很高，因此，他们成为在基因水平研究最多的口腔微生物。血链球菌是牙齿表面早期的定植的细菌，特异性地粘附于获得性唾液膜上。他形成菌斑间质的基质，促进其他的链球菌如变形链球菌集聚于牙齿的表面。各种变形链球菌都能够在动物模型上形成龋损，但实际上，根据他们表型和基因型的不同可以被分为几种亚型（表 11-2-3）。变形链球菌是从人类龋损中最常分离到的亚型，其次是远缘链球菌。

导致牙体龋损发生的过程是复杂的，请详见本书的其他章节。为了更为清楚地说明相关基因的功能，特简单概括如下。在牙萌出后不久，细菌开始在牙齿的表面形成定植，这些微生物主要由母亲传递而来。最初牙表面的菌斑形成涉及到血链球菌。血链球菌在此阶段占主体，他能通过表面的分子与获得性膜通过离子交换而粘附于获得性膜。一旦定

植后，其他链球菌开始集聚于菌斑间质。特别是，变形链球菌的数量呈蔗糖依赖性聚集增加，这些细菌产生几种不同的酶将蔗糖转化为能被用于代谢和粘附的产物。一组称之为葡糖基转移酶的酶，分解蔗糖，并将葡萄糖转化为葡聚糖多聚物，从而使变形链球菌大量地集聚在牙齿表面。随着微生物蔗糖及其他碳水化合物的代谢，酸性产物不断产生。由于细菌数量之巨，加上其与牙面的紧密接触，使唾液对酸稀释不足，最终导致牙釉质表面脱矿及龋损的形成。

表 11-2-3 变型链球菌的分类

菌系	Bratthall 型血清	mol% G+C DNA 成分
变形链球菌（S. mutans）	c，e，f	36~38
远缘链球菌（S. sobrinus）	d，g，f	44~46
仓鼠链球菌（S. cricetus）	a	42~44
大鼠链球菌（S. rattus）	b	41~43
野生鼠链球菌（S. ferus）	c	43~45
弥猴链球菌（S. macacae）	c	35~36

注：Bratthall 血清型主要由变形链球菌表面所具有的独特的表面碳水化合物抗原所决定

由于对龋损发生的过程已清晰地了解，因此，基因克隆的方向主要是致力于确定编码与龋损发生有关的毒性物质的基因。从口腔链球菌中已克隆到的部分基因列于表 11-2-4。例如，许多与血链球菌有关的工作旨在克隆决定此微生物粘附于釉质膜表面、并形成定植能力的基因。一旦这些基因研究清楚以后，就有可能利用重组 DNA 技术防止定植及菌斑的形成。对变形链球菌的主要工作则集中于克隆涉及使这类微生物在菌斑上聚集物质的基因（如葡糖基转移酶），以便进一步弄清此过程并从而预防它的发生。其次有关变形链球菌的候选基因包括转移蔗糖进入细胞的 *scr* 基因。现了解到，此基因对于为口腔链球菌提供碳源极为重要。另一组有关变形链球菌的重要基因是编码表面蛋白抗原蛋白质的基因，这些抗原是制备抗龋疫苗的候选基因。

（一）细胞外酶

由于葡糖基转移酶具有将蔗糖转化为葡聚糖聚合体并加速细菌对牙面粘附的能力，它与变形链球菌的致病性密切相关。已观察到，葡聚糖合成缺乏突变株致龋性降低（见表 11-3-1 及相关的讨论）。因此，这些酶成为了研究的热点。不幸的是，这些酶很难通过经典的生物化学的方法纯化，结果，酶的数量及他们的功能不能很精确地确定。重组 DNA 技术在这些基因的研究方面获得了较传统的生物化学与遗传学方法所取得的更详尽的成果。

表 11-2-4 口腔链球菌克隆的部分基因

位点	功能	血清型
变形链球菌（S. mutans）		
asd	天门冬氨酸-半醛脱氢酶	c
fruA	Exo-beta-D-果糖苷酶	c
ftf	果糖基转移酶	c
gal	半乳糖代谢	c
gbp	葡聚糖粘附蛋白	c
glcA，*C*	糖元合成	–
gtfA	蔗糖磷酸化酶	c，e
gtfB	不溶性葡聚糖合成	c
gtfC	可溶性与不溶性葡聚糖合成	C
gtfD	可溶性葡聚糖合成	c
pac	表面蛋白抗原	c
scrA	酶 II，蔗糖 PTS	c
scrB	6-磷酸蔗糖水解酶	c
SpaP$_1$	表面蛋白抗原	c
唾液链球菌（S. salivarius）		
ftf	果糖基转移酶	–
suc	蔗糖酶	
血链球菌（S. sanguis）		
adh	粘附蛋白抗原	
don	DNA 酶 I	
ssaA	粘附纤毛	
ssaB	粘附蛋白	
ssp5	受体，唾液聚集素	
鼠链球菌（S. sobrinus）		
远缘链球菌		
dex	葡聚糖酶	g
gtfI	水不溶性葡聚糖合成	h
gtfS	水溶性葡聚糖合成	h
pag	表面蛋白抗原	g
spaA	表面蛋白抗原	g

1. *gtfA* *gtfA* 基因是第一个从变形链球菌克隆到的基因。此基因由 Robeson 等在 1983 年克隆成功。他们采用当时的一种新颖生物化学方法，测定到大肠杆菌转化子能够部分水解三糖基蜜三糖。这种现象只能是在宿主表达了编码蔗糖酶活性（如葡糖基转移酶）的基因时发生。自此以后，几个其他的研究小组相继独立地克隆到了此基因。此基因

已经被测序，并显示编码一种55.7kD的非分泌性蛋白。与其他的葡糖基转移酶（GTF_s）相比，其分子量相对较小，细胞内的定位显示此酶是独立存在的。原本认为*gtfA*基因的产物是合成一些低分子量的葡聚糖，并进一步地合成大分子的葡聚糖。但Russell等的研究显示，*gtfA*基因编码的是蔗糖磷酸化酶，因此认为将此基因归于GTF家族可能是一种误会。但是，他们的结果并不能解释当此基因转移进入血链球菌以后，水不溶性葡聚糖合成增加的实验现象，而且，Barletta和Curtiss已显示，*gtfA*酶和（或）另一基因产物在它的启动子的控制之下与变形链球菌利用底物的能力有关。因此，*gtfA*及其产物被推测与上述所有的功能都有关。Barletta已构建并评估了*gtfA*缺乏突变株在定菌鼠动物模型上的特点，结果发现，与野生的变形链球菌相比，这些突变株的毒力并没有多大的差别。尽管我们缺乏对此基因产物的精确的认识，但此基因的成功克隆在研究gtfA编码酶的结构与序列、评价变形链球菌的致龋作用中起到了积极作用。

2. 葡糖基转移酶基因家族（GTFs）　在变形链球菌中，克隆到了三种不同的编码GTF活性的基因。这些基因产物的分子量都在150～160kD，并以轻微的不同的链接方式从蔗糖合成葡聚糖。*gtfB*基因由Aoki等在1986年克隆到。此基因在重组入噬菌体图书馆中使用免疫性抗GTF基因产物的抗血清发现。这个基因测序后显示编码166kD的产物。并在N末端具有革兰阳性信号序列。*gtfB*酶合成水不溶性葡聚糖多聚物，此物质通常被认为在微生物致病中具有重要的作用。Kuramitsu通过转移子插入使基因失活方法构建了*gtfB*缺乏的变形链球菌的突变株。此突变株不能合成水不溶性葡聚糖，在存在蔗糖的环境中也不能粘附于玻璃，进一步印证了此酶在细菌粘附牙面中的重要性。

在*gtfB*基因的测序过程中，发现了另一个与*gtfB*基因序列极为相似，但位于*gtfB*基因下游的开放阅读框架，此即*gtfC*基因。以后，*gtfC*基因被两个独立的研究小组成功克隆并测序，发现它主要是编码150kD酶，主要催化合成水不溶性的细胞外葡聚糖，同时也可以催化少量的水溶性的细胞外葡聚糖的合成。缺乏*gtfC*基因的突变株不能在光滑的表面形成定植。将此基因与*gtfB*基因在核酸水平比较结果发现，两个基因在信号序列（内部的300bp及碳末端附近的直接重复单位上）几乎是相同的，而且，*gtfC*没有独立的启动子，提示*gtfB*与*gtfC*共享调节序列，并由同一启动子调控。多年来，认识到变形链球菌的缺乏蔗糖依赖性自发突变株的分离率很高。Ueda及Kuramitsu证实这些突变是*gtfB*和*gtfC*基因特异性重组的结果。这些分子事件被认为具有引起降低混合性（hybrid）酶活性的作用。

进一步的观察发现，具有*gtfB*与*gtfC*同时缺失的变形链球菌突变株仍然能够合成野生型水平的水溶性葡聚糖，提示有第三种葡聚糖酶的存在，此即*gtfD*。*gtfD*是由抗*gtfD*基因产物的抗血清从*gtfB*和*gtfC*中分离出来。克隆到的*gtfD*基因产物（155kD）无一例外地存在引物引导的合成水溶性葡聚糖的能力。*gtfD*的插入性失活不影响变形链球菌在有蔗糖存在的情况下粘附于玻璃的能力。这些数据进一步为证明水不溶性葡聚糖在变形链球菌定植于牙面中的重要性提供了佐证。

以后再次构建的具有三种*gtf*缺失的突变株能够消除所有的GTF活性，提示，没有其他的gtf基因的存在了。*gtfD*需要进一步测序，以明确它与*gtfB*和*gtfC*的关系。

在远缘链球菌中首先克隆到了*gtfI*和*gtfS*基因。它们分别编码合成水不溶性和水溶性葡聚糖。*gtfI*基因的特性已基本清楚并且也已测序成功。将*gtfI*与*gtfB*比较的结果显示，在核苷酸序列与氨基酸序列方面具有广泛的同源性（大约57%）以上。两种蛋白质在碳末端都具有核酸重复序列，此序列对于它们的酶活性并非必需。Southern杂交分析没有显示出*gtfS*（远缘链球菌）与*gtfD*（变形链球菌）基因的同源性，尽管他们编码的酶都具有相似的活性。更进一步的比较得待这些基因的核苷酸序列完全确定后再进一步做出。

目前，GTF基因序列研究成果推动了构建缺失一种或多种GTF缺乏的变链突变株。但这些突变株须在动物模型上测试，以确定什么基因在此细菌的致病过程中起到了决定性的作用。尽管水不溶性细胞外多糖显得是最重要的，但确定水溶性细胞外多糖所起的作用也是具有意义的。更为重要的是，这些菌系得测试这些突变株合成的葡聚糖的种类和水平。有资料显示，编码水不溶性葡聚糖基因的失活导致水溶性葡聚糖合成的大量增加。相似的

结果在 *ftf* 突变中也同时观察到了。由于这些基因已经被克隆，进一步的工作即是了解这些基因是如何表达的以及它们的产物是如何调节的。

3. 果糖基转移酶（FTF）及葡聚糖粘附蛋白　另一类口腔链球菌产生的细胞外酶是果糖基转移酶（fructosyltransferase），与葡糖基转移酶一样，此酶也是催化蔗糖，并利用果糖基形成果聚糖多聚体。一种 *ftf* 基因已从变形链球菌克隆到并已测序，由于蛋白水解作用，此酶的精确大小难以确定，但序列资料预测此蛋白应有 88kD。与 *gtf* 基因一样，它的开放阅读框架附近可能形成操纵子的一部分。

从唾液链球菌中克隆到了另一编码 *ftf* 活性的基因，但此基因的产物——果聚糖的链接与从变形链球菌来源的不同。已认识到，在口腔内不能获得其它的碳源时，果聚糖是变形链球菌在细胞外的储存化合物，但是否 *ftf* 基因产物对宿主的生存和（或）毒力是必须的，则还不完全清楚。有研究显示，变形链球菌 *ftf* 缺失突变株 V403 较其母代的毒力更低。

另一个从变形链球菌克隆到的基因是 *gbp* 基因，此基因编码葡聚糖粘附蛋白。此蛋白与变形链球菌粘附于葡聚糖，进而粘附于牙面的能力有关。有趣的是，此基因的产物 74kD，并与 FTFs 功能有关。比较 *ftf* 和 *gbp* 的限制性酶切图谱显示基因是不相关的。它们的 DNA 也不杂交，基因产物在抗原性上也是不相关的，但他们俩者的功能都是从蔗糖合成果聚糖，但只有 *gbp* 基因产物粘附于果聚糖，与克隆到的 *ftf* 基因产物不同，克隆到的 *gbp* 基因产物没有酶学活性。

4. 糖苷酶、果糖酶、蔗糖酶　其他的细胞外的几种酶的基因也已成功地克隆，这些酶可能只有辅助链球菌在口腔内的生存的作用。已从远缘链球菌中克隆到 *dex* 基因，编码糖甙酶活性。它编码一种具有酶学活性的蛋白质，分子量在 160 到 175kD，此酶可能参与调节 *gtf*。

另一个基因，fruA，已经克隆，它编码 140kD 的胞外-β-D 果糖酶。这种酶降解果糖，使细菌能利用释放的单糖作为碳源。

从唾液链球菌中也克隆到了蔗糖酶基因，它与酵母菌的颠换酶（invertase）基因不发生杂交。此基因的产物的作用可能在于使微生物利用蔗糖作为碳源。

（二）细胞内酶

1. 蔗糖 PTS　变形链球菌实际上只利用约 5% 的可得到的蔗糖合成多聚物，许多蔗糖通过糖酵解途径被利用，形成终末产物乳酸。蔗糖进入细胞的一条途径即是经过 PEP 依赖的 PTS 途径，此过程中蔗糖被磷酸化、并被转运进细胞，然后被水解。从变形链球菌中克隆到两种基因与蔗糖的 PTS 有关。*scrB* 基因是首先被分离得到的。它由两个研究小组在 1986 年独立地克隆到。*scrB* 基因编码 6-磷酸蔗糖水解酶，此酶分解进入细胞后的磷酸化蔗糖，使其成为有用的碳的代谢形式。*scrB* 的基因序列已经确定，蛋白质估计约为 52kD。核苷酸与蛋白质显示与枯草杆菌的 *sacA* 蛋白具有相似性。

另一已被克隆并被分离到的 PTS 基因是 *scrA*。此基因编码蔗糖特异性酶Ⅱ，此酶与细胞膜有关，负责转运磷酸化的蔗糖跨过细胞膜。此基因位于 *scrB* 的上游，与 *scrB* 基因的相反的方向及相对的链进行转录。*scrA* 基因的产物是 70kD，并与大肠杆菌及枯草杆菌基因的等位点具有相似之处。*scrA* 与 *scrB* 基因的任何调整都会影响到变形链球菌在牙齿表面的生存及使釉质脱钙的能力。

2. 天门冬氨酸-半醛脱氢酶（aspartate-semialdehyde dehydrogenase）已从变形链球菌克隆到了 *asd* 基因，此基因编码约 40kD 的蛋白质。克隆到的基因能够完成天门冬氨酸半醛脱氢酶缺陷大肠杆菌株的功能。此酶涉及到几种氨基酸的生物合成途径。此基因已经测序，结果显示，在 *asd* 启动子前方存在着调节区域。

3. Don 核酸外切酶　采用酶学扫描方法（enzymological screening method）在血链球菌重组入噬菌体图书馆中测定到了一种具有核酸外切酶活性的脱氧核糖核酸酶基因。此基因，命名为 *don*。*don* 的产物是约 34kD 的蛋白质，此蛋白质能降解 DNA。*don* 缺陷株对紫外线及化学致突变剂高度敏感。通过 DNA 杂交，在肺炎链球菌（S. pneumoniae）和远缘链球菌的菌系中也发现了与 *don* 相似的序列。

4. 半乳糖代谢　在含有变形链球菌来源 DNA 的重组质粒中，分离到了一种能使 galKTE 突变的大肠杆菌突变株的缺陷得以补偿的基因片段。小细胞分析（minicell）显示，这种质粒编码三种蛋白

质：14，16 和 40kD。这些克隆到的基因被推测编码与半乳糖代谢有关的塔格糖磷酸化途径有关的酶。

5. 乳酸脱氢酶 通过使用 N-甲基-N-亚硝基胍（N-methyl-N-nitrosoguanidine）处理得到了变形链球菌乳酸脱氢酶突变株。此突变株在动物模型上的致龋能力较野生型菌系明显降低，提示此基因产物是一种毒力因素。

6. 氟抗性 从具有氟抗性的变形链球菌菌系中获得的 DNA 用来转染同菌系氟敏感型细胞，结果形成的部分转化子显示了氟抵抗力。这些结果将克隆这些表型现象决定子的工作提到了议事日程。

（三）表面蛋白与粘附素

1. 表面蛋白抗原 变形链球菌有关的细胞壁蛋白成分由于与亚单位疫苗密切相关，因此成为观注焦点之一。这些蛋白较大，约有 200kD，能诱发对口腔链球菌强的免疫反应。*spaA* 基因（又称为 *pac*）基因已由三个研究小组相继独立克隆成功。令人惊奇的是，与多数其他的变形链球菌的细胞外蛋白不同，克隆到的 *spa*A 基因产物是被输出到大肠杆菌的细胞浆外周（periplasm）。这种基因在远缘链球菌中高度保守，但在其他的变形链球菌中则只是轻度的保守。

另一个基因 $spaP_1$（*pag*），也已克隆，此基因编码变形链球菌的抗原 P1（抗原Ⅰ/Ⅱ）。此基因的限制性酶谱与 *spaA* 完全不同，尽管他们的抗原性具有关联。与 *spa*A 中发现的一样，$spaP_1$ 基因在变形链球菌中高度保守，但在其他的变形链球菌菌系中则保守性不是很强。DNA 杂交及序列分析显示，*spaA* 和 $spaP_1$ 基因的内在区域中 62%的核苷酸具有同源性。

2. 粘附蛋白 在血链球菌中克隆到了 *ssaA* 基因，并且与血链球菌的纤毛（fimbriae）有关。此基因编码的蛋白质约 30kD，与抗纤毛的血清发生反应。*ssaB* 基因编码另一种蛋白质，也与血链球菌粘附于牙面有关，其分子量 36kD，能够在野生型和非唾液聚集的血链球菌中测定到。而且，*ssaB* 基因产物的抗血清抑制细菌对唾液包被过的羟基磷灰石表面的粘附。但在粘附过程中，*ssaB* 基因与 *ssaA* 基因产物所起的作用不同。

血链球菌的表面抗原基因也已被克隆（*ssp*5），此基因产物介导钙依赖的细菌对人类唾液凝集素的粘附。这种凝集素可以被牙面获得，并被血链球菌在定植过程中利用。*ssp*5 基因在大肠杆菌中的表达产物是 165kD 的蛋白质，能与完整的细胞竞争粘附于凝集素。克隆基因产物的抗血清与血链球菌表面 205kD 的表面蛋白及远缘球菌的 *spaA* 蛋白质发生交叉反应，说明这些蛋白质在口腔链球菌中是保守的。

另一与 *ssp*5 具有相似功能的基因也从血链球菌克隆并被命名为 adh。此基因表达 β-半乳糖酶融合蛋白，克隆到的链球菌基因产物具有 84kD；此产物与纯化血链球菌 80kD 表面蛋白抗原（与血链球菌粘附于唾液包被的羟基磷灰石）具有交叉反应。因此，进一步确定是否这两个基因的产物相同或是两种不同的蛋白质而具有相似或相同的功能将会是很有意义的。

（四）疫苗与替代疗法

随着重组 DNA 技术的发展，几种安全有效的途径被用于抗龋。一种策略是替代治疗，即用相同菌系的非致龋菌替换口腔中的正常菌群。为了达到此目的，替换菌系必须能够在生长能力上较野生型菌更优。现已分离到了几株变形链球菌，他们能产生细胞素，使其在口腔中的生存居于优势地位。因此，有可能从遗传背景上改变这些细菌，以便减轻其毒力。另外，细菌素基因也可能被克隆，然后使其过表达于非致龋的细菌株。

目前正在积极研究的另一防龋途径是发展新型的低诱导自身免疫、高引导有效的抗龋免疫反应的疫苗。采用链球菌单一成分取代全细胞达到了第一个目的。随着变形链球菌几种重要基因的克隆，更增加了实现这条途径的可能性。目前，两个主要的候选基因是表面蛋白抗原 *spaA* 和 $spaP_1$ 以及 *gtfB* 蛋白，因为前二者具有免疫源性而 *gtfB* 蛋白是重要的毒性因子。这些蛋白质能够通过分子途径过表达，并加以改进，以增强他们作为亚单位疫苗的应用。第二个目的，诱导有效的免疫反应性则取决于选择的载体。Curtiss 将 *spaA* 基因表达于沙门菌系，使其在肠道中长久地生存以引导对此抗原的免疫反应性而不引起疾病。另有资料报道，将 *gtfB* 蛋白的免疫源性区域与霍乱毒素的 B 亚单位 N 末端融合。以往有研究证实，口服以霍乱毒素为载体的链球菌抗原亚单位疫苗是行之有效的途径。

第二节 牙周厌氧菌的分子遗传与分子生物学

一、总 论

牙周组织疾病是由于局部细菌感染性炎性反应造成的宿主牙槽骨与结缔组织破坏的结果。三类特异性的微生物被认为与破坏性牙周病病源相关：牙龈紫质单胞菌（porphyromonas gingivalis，以前称之为牙龈类杆菌，Bacteroides gingivalis），中间类杆菌（bacteroides intermedius）与放线共生放线杆菌（actinobacillus actinomycetemcomitans）。

在这一部分，我们简要地总结了分子生物学研究工具与途径在研究牙周微生物中获得的初步成果。从口腔中分离到的许多细菌间或种属内部在体外都被认为具有相互作用。这些作用包括相互提供营养物质、共聚、毒性产物相互拮抗等。这些相互作用可能在细菌的定植，牙菌斑的发育及其随后的致病中起作用。从口腔中最常分离到的厌氧菌是"产黑色素的类杆菌"。这些微生物，在血平板中产生棕黑色克隆，与口腔及非口腔部位的厌氧感染有关。产黑色素类杆菌的基本生物学及与人类疾病的关系请见本书的其他相关章节。对牙龈类杆菌和中间型类杆菌来说，他们的致病作用主要是具有：产生一种物质刺激或抑制同一部位的其他微生物；刺激或抑制宿主的组织生长；粘附宿主蛋白或细胞；粘附宿主的可溶性蛋白如像纤维蛋白原等能力。

被称之为"类杆菌"的微生物实际上是一大群革兰阴性、具有厌氧倾向，无孢子形成、外形呈棒状的细菌的总称，主要由口腔和结肠中的细菌菌群组成。现已将类杆菌（bacteroides）用于命名脆弱类杆菌（bacteroides fragilis）及与其密切相关的从下消化道分离到的菌系。与牙周病有关的从口腔中分离到的细菌被称为紫质单胞菌（porphyromonas）。

由于这些微生物与遗传背景关系密切，使紫质单胞菌毒力确定子的分子分析难以进行。因此，已成功应用于革兰阳性或革兰阴性的质粒载体及抗生素抗性标记，还没有被广泛地应用于"类杆菌"或"紫质单胞菌"菌系的研究。但因为消化道的类杆菌菌系的氧耐受力更高，具有更短的生长周期，能够更容易在化学性培养基中生长，所以许多分子或遗传性的研究工作资料来源于这些细菌的研究。类杆菌的经典遗传分析由于缺乏转导阶段及天然的转导系统而未能得以广泛的研究，而其分子遗传学研究则在可用于构建载体的分子成分发现后，才得到了极大的推动，这包括可转移性 clindamycin 抗性基因（Cc^r）类杆菌的发现、各种小质粒制备的可能等。

二、实用性分子成分

Cc^r 转移可能通过质粒与非质粒机制发生。质粒介导的 Cc^r 研究较多。在与质粒相关的情况下，Cc^r 是由复合性转移子携带。Cc^r 基因（称为 ermF 和 ermFS）及侧翼的 DNA 序列分析提供了 Cc^r 基因表达所需条件的资料以及相关类杆菌插入序列（IS）成分的构造情况。Cc^r 作为选择标记已被用作构建各种用途的穿梭载体。典型的穿梭载体具有分别在大肠杆菌及类杆菌中复制功能以及相应的选择性抗生素培养基。已成功地将质粒 DNA 转染到了脆弱类杆菌，而且已构建了几个穿梭载体，这些载体含有从大肠杆菌到类杆菌的高频交合转移性质粒，它们利用大肠杆菌的广谱宿主质粒作为辅助，为穿梭质粒提供转移功能。

我们对厌氧菌的非质粒相关抗生素抗性转移的了解非常有限。但已认识到 65% 的临床肠道类杆菌分离株中含有四环素抗性基因（Tc^r），而且，Tc^r 的转移是通过交合样机制发生，但与质粒无关联。大多数情况下，携带这些 TET 成分的转移频率可以通过四环素的预处理而增加。TET 成分被认为能与同一细胞的其他 DNA 成分发生相互作用，如能加速交合时质粒的运动能力及介导从染色体切除环状 DNA 的能力。一些菌系则显示了与 clindamycin 抗性的传递相关联。此外，尽管四环素抗性在大肠杆菌中并不表达，但 TET 成分能加速类杆菌的 DNA 转导到大肠杆菌。

在产黑色素类杆菌中，无论是染色体介导的还是质粒介导的遗传功能知之更少。在口腔类杆菌中，质粒并不常见。现在发现有三种菌系含有质粒，大小约为 4.2kB。Guiney 及同事已证实在两种独立的产黑色素类杆菌菌系中存在着交合转移系统。一株齿类杆菌（B.denticola）青霉素抗性（Pn^r）及 Tc^r 能够将 Tc^r 转移到口腔类杆菌口颊类

杆菌（B.buccae）之中。口腔菌系中间类杆菌（B.intermedius）也被证明能将 Tc^r 转移到口颊类杆菌 有意义的是，两种情况下，Tc^r 转移都与 Pn^r 抗性的共转移有关，提示两种抗生素抗性标记决定子是相互连接的。

从齿类杆菌转移 Tc^r 到无关系的脆弱类杆菌时，其频率要低100倍。转移过程类似于肠道脆弱类杆菌菌群微生物中的交合样过程。并在任何情况下，Tc^r 的转移都伴随着先前从脆弱类杆菌染色体中克隆到的与 Tc^r 基因决定子同源的DNA序列的转移，提示在口腔类杆菌中可转移性 Tc^r 与肠道脆弱类杆菌群的可转移基因相似。从临床口腔类杆菌的分离株中，约有27%对四环素具有抗性，提示胃肠道和口腔的类杆菌具有可转移遗传性物质是天然的。这些结果提示可将在胃肠道类杆菌研究中获得的遗传系统应用于口腔类杆菌的研究。

三、克隆及插入突变

在类杆菌及大肠杆菌中均已证实了 Tc^r 转移子与其相关的IS成分的转移，从而建立了口腔厌氧菌插入突变分析的可行方法。分子遗传的核心之一即是在另一宿主细胞中表达并研究克隆到的基因。在革兰阴性细菌中，宿主菌通常即指大肠杆菌。尽管初期的研究显示类杆菌的 Tc^r 基因在大肠杆菌中缺乏表达，类杆菌的TEM β-乳糖苷酶在类杆菌中缺乏表达，使类杆菌中克隆到的基因在大肠杆菌中表达的可行性受到了怀疑，但现在各种肠道类杆菌基因已经被克隆并表达于大肠杆菌中。这包括在多数菌系中都相当保守的谷氨酸合成酶及 *rec A* 样基因等。几个来源于反刍动物肠道的产琥珀酸杆菌（B.succinogenes）和栖瘤胃类杆菌（B.ruminicola），以及来源于多行类杆菌（B.thetaiotaomicron）的基因已被克隆并已弄清其特征。这些基因产物是复合多糖降解为单糖所必需。由于这些基因都能被它自己的启动子在大肠杆菌中所表达，在某些情况下还能看到表达调节的存在，因此说明，在大肠杆菌中实现类杆菌基因的表达是有可能的。

四、口腔类杆菌及紫质单胞菌

已了解到牙龈紫质单胞菌除具有其他细菌致病性的特征外，还具有其他的致病性物质。这些包括结构成分如像纤毛等。产黑色素类类杆菌产生的产物中，超过17种产物具有酶学活性，并且这些物质都与组织破坏有关，包括细胞外蛋白酶、胶原酶和明胶酶。另外还认识到，这些细菌能产生特殊的具有改变宿主免疫防御活动的物质，这些物质能降解免疫球蛋白、血清蛋白酶抑制剂、纤维蛋白原、铁转运胞浆蛋白、补体 C_3 和 C_5 蛋白等。由于缺乏适当的研究工具，使这些蛋白成分决定子的遗传分析的研究曾一度受限。同时，由于缺乏从单一途径获得与母代不同的特殊的突变子的途径，也使企图将某种细菌的特性与毒力相关联的研究一度受限。分子遗传技术的运用允许构造一系列的只是在某一单一特点上不同的菌系，才出现了使这些问题得到解决的可能。Holt等的工作证明将用遗传工具标记的牙龈紫质单胞菌菌系种植到猴模型导致快速及有意义的骨丧失并伴有系统性抗体水平的增加。

纤毛附着于细菌细胞壁的外层，常常在加速细菌粘附于宿主或其他细菌的毒性作用中起作用。牙龈紫质单胞菌编码纤毛亚单位的基因已经克隆到大肠杆菌中，并使用对源自381菌系纯化的纤毛蛋白的氨基酸末端氨基酸序列具有反应的混合性寡核苷酸探针核定。DNA序列分析后显示密码与其他高表达的细菌基因相似。几个密码较其他菌系更为频繁地出现在此基因中，提示其相对富含tRNA。潜在的起始位点含有一可接受的、能在大肠杆菌中表达的Shine-Dalgarno序列及起始密码（GTG）。Southern分析显示，10/10的牙龈紫质单胞菌及0/8其他的口腔类杆菌具有与克隆基因DNA序列同源的序列。这些工作开创了一旦具有了将DNA引导进入此菌系的方法，即可构造特异缺乏纤毛合成突变株的工作途径。

五、放 线 菌

大量的放线菌是在人类牙菌斑中发现。这些微生物由于他们能粘附于各种宿主的组织或其他的细菌的物质表面而形成定植及克隆于口腔。尽管导致这些相互作用的表型已有较多的研究，但这些相互作用的分子与遗传基础了解甚少。对粘性放线菌（actinomyces viscosus）的研究，开创了这种相互作用分子基础的研究。这些放线菌具有粘附于唾液包被过的羟基磷灰石的能力，此特点与细胞表面的Ⅰ型纤毛有关。一种Ⅰ型纤毛的粘附受体是唾液中酸

性富脯蛋白，因为缺乏Ⅰ型纤毛合成的突变株不再能粘附于这些蛋白质。放线菌粘附并集聚链球菌的过程是一个复杂的过程，因为存在着明显的交互作用，而对多数这些交互作用则知之甚少。粘性放线菌上存在的Ⅱ型纤毛与特殊的血链球菌菌系中存在的乳糖可抑制粘附有关。这些相互作用的遗传基础刚开始揭开。粘性放线菌Ⅰ型和Ⅱ型纤毛的结构基因近期被克隆并被表达于大肠杆菌之中。从粘性放线菌分离到的抗纤毛蛋白抗体已被用于分离缺乏Ⅰ型或Ⅱ型或两者的自发突变株。这些突变子的特性印证了Ⅱ型纤毛与粘附于血链球菌乳糖敏感性粘附的关系。不再表达Ⅰ型纤毛的突变株不再粘附于唾液包被过的羟基磷灰石上。不表达Ⅰ型或Ⅱ型纤毛的突变株仍然能与血链球菌的J22菌系聚集。此过程需要由链球菌及放线菌表面受体产生的乳糖抗性血凝素。耐氏放线菌（A. naeslundii）Ⅱ型纤毛结构基因已被克隆并在其自身的启动子的控制下表达于大肠杆菌。DNA序列分析此基因发现具有潜在的表达放线菌基因的信号。包括启动子、核糖体粘附位点、32个氨基酸的信号序列，以及一个形成二级结构区（相似于大肠杆菌rho-独立的转录终止结构）。

六、放线杆菌

放线共生放线杆菌（actinobacillus actinomycetemcomitans，Aa）是一种革兰阴性菌，与青少年牙周炎的发生有关。此微生物产生具有很窄的靶细胞特异性的、热不稳定细胞毒素（白细胞毒素）。细胞毒素能在体外杀死人类的多核细胞及单核细胞，但从其他动物来的细胞则无作用。其他的人类细胞类型，包括成纤维细胞、内皮细胞、上皮细胞或血液白细胞，则不受此毒素的影响。最近两个研究小组已经报道了将Aa白细胞毒素基因克隆到了大肠杆菌。Kolodrubetz等通过DNA杂交确定此基因与溶血性巴斯德杆菌（Pastuerella haemolytica）的毒素有关，并显示，克隆的片段产生细胞毒素导致敏感细胞（THP-1）株的铬释放，但对抗性株（K562）却没有影响。克隆的毒素仍然具有热不稳定性。Southern杂交分析两个无关菌系显示毒素基因具有Hind Ⅲ限制性内切酶位点变异，但并不影响毒素功能。Lally等，通过测定基因组图书馆获得了表达部分同一基因的克隆，此克隆与纯化的Aa多克隆抗血清反应。与抗体发生反应的多肽已被证明是粘附Aa来源的毒素。两组人员从有限的DNA序列资料分析证实嗜血紫质单胞菌（P. haemolytica）白细胞毒素基因与大肠杆菌溶血素（hemolysin）基因具有相似性。这些结果提示，这些分子形成了一个相关联的细胞毒素家族，这些毒素具有相同的作用机制，但却具有明确的不同的细胞特异性。与其他的细菌研究一样，一旦在此菌系中能发现合适的基因转移方法用以构建突变株的时候，即可从中获得有用的遗传研究工具，而且这些毒素特异性探针将会应用于临床诊断领域。

Hillman和Shivers证实了Aa与血链球菌相互作用的复杂性。这些研究人员证实，以前观察到的血链球菌抑制Aa生长的能力与血链球菌产生过氧化氢有关。一株因为缺乏丙酮酸氧化酶活性而不能产生过氧化氢的血链球菌突变株不具有溶血性也不能抑制Aa的生长。这一步将野生型、过氧化氢酶突变株、或过氧化氢酶缺乏回复突变株引导到定菌鼠以观察与Aa的作用获得的结果仍证实，与野生型与回复突变不同，过氧化氢酶缺陷突变株亦不能抑制Aa的生长。

七、类杆菌等位交换突变

在厌氧菌中创造等位交换突变株的遗传方法的设想来自于某些类杆菌菌系的研究系统。多行类杆菌（B. thetaiotaomicron）含有能降解硫酸软骨素（一种在结肠中存在的粘多糖）的两种酶。编码软骨素分解酶Ⅱ（*CSase* Ⅱ）的基因已被克隆，特性也被弄清。克隆的DNA片段分析表明，*CSase* Ⅱ基因与编码软骨-4-硫酸酶（chondro-4-sulfatase，另一个降解途径中需要的酶）基因相邻，克隆片段被插入大肠杆菌-类杆菌载体pE3-1并与IncP质粒R751一起转移进入了类杆菌。通过载体上的红霉素抗性基因的选择，将基因插入染色体拷贝导致了插入失活。然后在体外及无菌鼠体内研究了*CSase* Ⅱ对整个硫酸软骨素利用的作用。特征分析显示除了一项明显的改变外，与母代相同，即硫酸软骨素的利用不再需要*CSase* Ⅱ。

编码催化多糖生成麦芽三碳糖（maltotriose）的酶的出芽短梗孢糖酶（pullulantase）基因被克隆到了大肠杆菌之中。在大肠杆菌中，酶在插入性启动子的作用下而表达。此基因通过克隆此酶到含有

ermF 基因作为类杆菌的选择性标记的自杀性载体被用于插入性失活多行类杆菌基因的染色体拷贝中。自杀载体通过应用 IncP 辅助性质粒 R751 提供转移因子从大肠杆菌中移动到了母代菌系中。突变株仍然具有 45% 的野生型的出芽短梗孢糖酶活性，提示微生物具有超过一个以上的出芽短梗孢糖降解酶。这些研究都说明了使用交合移动系统将克隆序列转引入他们原来的宿主细胞以便通过等位交换构建特异性突变株。从胃肠道菌群研究中所获得的相似的工具，相信同样也适用于口腔类杆菌的研究。

八、诊 断 探 针

判定与牙周疾病相关的因素取决于培养微生物的能力及进行生物化学测试的能力。厌氧培养较单调耗时，不适用于精细程度的研究。居于这些原因，研究不需要微生物生长的诊断测试方法具有广泛的用途。两种不同的方法已被用于测定厌氧性牙周致病微生物。一种方法是免疫测定方法，采用多克隆或单克隆抗血清以测定并定量牙周损害中的特异性微生物。第二是采用 DNA 探针测定牙周病源菌。目前的分类中，中间类杆菌包括了两类在表型上不能完全分开的微生物，而他们的 DNA 却只有 40% 同源。研究进一步发现，Ⅱ型可能较Ⅰ型在牙周病的发病中具有更为重要的作用。Moncla 等成功地将从Ⅰ型或Ⅱ型中间型拟杆菌的全细胞 DNA 应用于确定临床分离株。253 株被认为是中间型拟杆菌的菌系被检查。其中，67% 与Ⅰ型探针发生反应，11% 与Ⅱ型探针发生反应，9% 与其他的类杆菌探针发生杂交。在分离株中，13% 未能与任何目前研究的探针发生杂交。全细胞 DNA 通过点杂交方式也被应用于确定类杆菌菌系。

第三节 单纯疱疹病毒的分子生物学

单纯疱疹病毒(HSV)属疱疹病毒科(herpesviridae)。本科中包括引起人类疾病的共 8 种疱疹病毒：HSV-1、HSV-2，人巨细胞病毒(HCMV)，水痘带状疱疹病毒(VZV)，EB 病毒，人类疱疹病毒 6 型、7 型和 8 型(HHV-6、HHV-7、HHV-8)。HHV-6、7 和 8 都是近年来新分离到的对 T 细胞、B 细胞、某些神经胶质细胞系、成纤维细胞等有嗜性的 DNA 病。HHV-6 可引起婴儿急疹等，并与免疫缺陷相关疾病有一定程度的关系。HHV-8 被认为与 HIV 感染病人的卡波济肉瘤的发生有关。

HSV 是最早发现的人类疱疹病毒。由于 HSV 可引起多种感染，并可在宿主体内终身潜伏，并可在近原始感染部位被激活，故被用作研究膜结构、基因调控、病毒潜伏的工具。由于 HSV 的基因结构已研究清楚，加之可在其基因中插入外源基因，利用 HSV 感染多种细胞，现已被考虑作为基因治疗的载体。HSV 为有包膜的 DNA 病毒，病毒体直径约 120～150nm，包膜表面有突起，含有病毒的多种糖蛋白。包膜内为二十面体对称的衣壳，内部为 HSV DNA 及 DNA 结合蛋白，在包膜及衣壳间为被膜（tegument），厚薄不等，经负染电镜观察似为纤维状。根据 HSV 基因组的限制性内切酶图谱不同及病毒蛋白大小不同，HSV 可分为 HSV-1 及 HSV-2。此外，前一型号主要感染人腰部以上的粘膜及神经系统，后一型别是引起生殖道感染的主要 HSV。

一、病毒 DNA 的结构与功能

HSV DNA 为双链线形 DNA，在病毒体内的 HSV DNA 以环形、线形形式存在，线形的末端非常接近。因一旦 HSV DNA 进入感染细胞核内，立即进行环化。HSV DNA 长约为 150kB，G+C 含量为 68%（HSV-1）或 69%（HSV-2）。HSV DNA 分子包含两个长（L）、短（S）不同的并以共价键相联结的片段，分别占病毒 DNA 的 82% 与 18%。每个片段首尾核苷酸序列反向重复（IR），中间是独特的 U_L 和 U_S 序列。U_L 的首尾重复序列称 ab 及 b′a′，均占 DNA 的 6%。US 的首尾重复序列称 a′c′和 ca，各占 DNA 的 4.3%。由于 L、S 末端有互补的反向重复序列存在，L、S 之间可以以不同的方向相连，从而构成 4 种异构体。根据 L、S 段是否倒置，分别命名为原型，ⅠL 型（L 段倒置），ⅠS 型（S 段倒置），ⅠSL 型（S、L 段均倒置）。不同毒株在 L-S 连接区及在 L 末端的 a 序列重复的次数与其核苷酸序列是不同的，例如 HSV-1（F）毒株的 a 组成为：DR1-Ub-DR4-Uc-DR1［其中 DR_1 为 20bp 的顺向重复序列，Ub 为该毒株特有的 65bp 序列，DR_2 是 1 个 12bp 顺向重复序列（共有

19～23拷贝这一序列)，DR_4是1个37bp的重复序列（出现2～3个拷贝），UC为该毒株所特有的58bp的顺向重复序列，最后又为DR_1的20bp顺向重复序列。过去曾以为这些在HSV DNA内部的重复序列是必需的，但用缺失突变技术获得特有的序列或DR序列缺失的突变株不论其为原型排列或IL、IS、ISL，均能保持在细胞内增殖的活力。

对病毒基因结构与功能的分析主要通过以下几种途径：①获得突变株，提取DNA后用限制性内切酶消化成片段，转染细胞观察其表达产物；②用野毒株DNA片段与突变株DNA片段共同转染细胞，观察前者对后者缺损部分基因的补偿或拯救作用；③提纯病毒DNA或mRNA进行表达；④以1型与2型病毒毒株间进行重组研究。在HSV中对比较重要的基因：α、β、γ和TK基因已有所了解，α基因共有5个，分成两群，定位于邻近L和S DNA片段的末端，每个α基因均有自己的启动调节区、转录起始与终末区。β和γ基因则分散存在于L和S片段中，β基因编码DNA多聚酶与DNA结合蛋白者位于L片段，而γ基因编码包膜蛋白者在S片段中US部分。HSV-1的TK基因属于病毒的β基因。应用基因克隆发现，将*Bam Hi/Q*片段克隆入质粒pBR322，转染大肠杆菌可获得TK基因的表达。用*BamHi* Ⅰ-*Bgl* Ⅱ去除TK基因上游的800个bp可增强TK基因的表达，因此说明TK基因5′端有一影响其表达的调控区。TK基因内有两个转录起始点，并分别发现自该两个起始点转录的mRNA。虽然对其意义尚不明了，但由于TK基因代表了病毒和真核细胞共有的基因，并可能与病毒潜伏有关，故很受重视。

二、病毒的复制

（一）吸附与穿入

HSV包膜共有8种糖蛋白（gB、gC、gD、gE、gG、gH、gI、gJ)，在吸附与穿入研究中证实，gB、gD和gH是主要起作用的糖蛋白成分，因利用合成肽或相应的糖蛋白可抑制HSV的吸附。应用针对gB、gC、gD、gE的单克隆抗体亦可抑制病毒的穿入。病毒包膜与宿主细胞膜融合后，HSV可进入胞浆内。HSV也可通过被胞饮而进入宿主细胞。有学者认为经胞饮进入细胞的HSV以非生产性感染告终，病毒不能复制出有感染性的病毒子代。穿入后，核衣壳经核孔被转移至细胞内。gB和gC是HSV识别吸附于受体的组成成分；而gB和gD则是在HSV包膜与细胞膜融合所必需的成分。HSV被膜中的一种蛋白成分（称为VP_{16}）通过反式激活作用，可活化HSV的α基因。因此，除病毒DNA外，HSV的一些其他成分对病毒DNA进入细胞核内及释放至核内亦有重要作用。

（二）病毒基因的表达

在复制期间，细胞内约有50多种病毒的基因产物，这些产物的合成是有秩序地按一定序列连锁反应方式进行的。基因产物中有些是酶，有的是DNA的结合蛋白，与病毒DNA复制相关。从理解基因产物有条不紊的调节作用来看，可将多肽分为3组，即α、β、γ组多钛。复制的基本过程有三步：第一步是RNA转录出α多肽（共有5种多肽），约在感染后2～4小时合成，经传递后进入细胞核。在病毒感染的后期仍不断表达α多肽，但其表达速度不如早期有规律。绝大多数α多肽有调节功能；第二步是β多肽的表达。如无α多肽存在，β多肽则不会表达。β多肽在感染后5～7小时合成，分别为$β_1$组、$β_2$组多肽。$β_2$组多肽包括TK和DNA多聚酶及DNA结合蛋白。出现β基因的产物即标志病毒DNA已开始合成；第三步为γ多肽的合成。γ基因可被归类为$γ_1$及$γ_2$基因。$γ_1$基因编码糖蛋白gB与gD，在感染较早期表达，并受DNA合成抑制物的影响较小；$γ_2$基因仅在感染晚期表达，编码HSV包膜糖蛋白，在有一定浓度的DNA合成抑制物存在时则不表达。HSV的基因不用立即早期、早期与晚期基因这些名称，而用α、β、γ的主要原因是因为有$β_1$、$β_2$基因及$γ_1$和$γ_2$基因，这些基因的表达条件不完全相同。

（三）病毒DNA的复制、装配与释放

HSV与其他DNA病毒复制的不同点在于该病毒DNA合成需要许多酶参与。用放射性核素标记追踪及超速离心法研究发现，复制的病毒DNA没有游离末端，呈环状或首尾相接的连环体。实验结果提示，至少在感染晚期，HSV的DNA是以滚环式进行复制的。利用基因部分缺陷的HSV DNA做转染，或与辅助病毒共感染的实验，发现HSV-1及可能HSV-2均各有3个DNA复制起始点。2个复制起始点位于$α_4$、$α_{22}$的启动子间（$OriS_1$）及$α_4$

与α_{47}启动子间（$OriS_2$）；第三个复制起始点在β基因中编码主要的DNA结合蛋白（I CP_8）的启动子与DNA多聚酶之间（OriL）。由于$OriS_1$或$OriS_2$的DNA合成是非对称性的，而OriL则可进行双向复制。用缺失突变证明，如HSV缺少OriL或一个OriS，病毒仍能复制。病毒有几个复制起始点提示，病毒存在的局部环境可增强更改其起始转录。

病毒复制过程中需要许多蛋白参与，可分为两大类：一类蛋白与启动复制病毒DNA有关；另一类蛋白则是核苷酸代谢所需的酶（如TK、核苷酸还原酶、dUTP酶等）。近来，通过组建带有HSV DNA合成起始点DNA及分别与HSV不同基因片段连接的质粒，用之转染细胞，观察HSV DNA的复制，发现L段中有7个开放读码框架是病毒复制所需要的成分：U_{L5}、U_{L8}、U_{L9}、U_{L29}、U_{L30}、U_{L42}和U_{L52}。U_{L30}编码DNA多聚酶，U_{L29}编码与单链特异DNA结合蛋白称为ICP_8，U_{L9}编码与DNA复制起始点结合的蛋白。U_{L5}、U_{L8}和U_{L52}编码的3种蛋白结合组建成复合物，具有螺旋酶的功能。此外，还发现U_{L5}能单独编码依赖DNA的ATP酶，其中以DNA多聚酶及ICP_8研究得最多。这7种蛋白以是Ori为起始点进行病毒DNA复制所必需的成分。

此外，HSV还有TK，可使脱氧嘌呤或嘧啶被磷酸化。因TK作用的底物不被细胞的激酶所磷酸化，故可选用核苷类药物选择性地治疗HSV感染。在编码TK的基因部位突变后，病毒则不能或极少产生TK。HSV的核糖核苷还原酶是由一个大分子的亚单位与一小分子亚单位组成，可使核糖核苷还原为脱氧核糖核苷，作为合成DNA的底物。当HSV在培养于37℃的细胞中复制时，不需要该酶；但当细胞停止分裂时，HSV必需此酶方可复制，说明在活跃地分裂细胞中，该酶的功能可由其他组分代替。

HSV DNA复制后需经加工方可包装入病毒的衣壳。包装过程为a基因序列增多及病毒DNA断裂成有游离末端的形式。至于为何出现倒置的L、S片段则尚不了解。病毒编码的糖蛋白在细胞膜上形成斑块区后，HSV的DNA外包有衣壳而成为的核衣壳则向这些有病毒糖蛋白区的胞膜移动，经芽生形式自感染细胞表面释放完整病毒。这些胞膜表面的糖蛋白带有病毒的决定簇，易被体机体的细胞免疫应答所识别。

（四）病毒基因表达的调控

HSV基因表达受到一系列调控因子所影响。HSV的DNA由细胞的RNA多聚酶Ⅱ所转录。某些HSV的基因可有数个转录起始点，偶尔，转录终止点可越过poly（A）尾而至其下游。不同HSV-1基因的mRNA量与稳定性亦不同，如α、β基因的mRNA。ICP_4与TK基因的几处功能区可结合并进行调控。病毒的结构蛋白αTIF（存在于包膜及核壳体间的被膜区）在感染细胞内被释放后，进入胞核而激活α基因。ICP_4还可自我调控，即这一蛋白可与其编码基因的起始位点附近结合，从而关闭ICP_4基因的表达。由于病毒基因的调控研究可对真核细胞基因的调控有所借鉴，上述基因表达的调控是近年研究的热点。

三、病毒蛋白质

HSV能合成50种以上的病毒特异性多肽，其中30多种最终用于病毒结构蛋白，以聚丙烯酰胺凝胶电泳分析受染细胞的提取物，可将多肽显示出来。病毒蛋白合成于细胞浆内，并多数被运入细胞核，供装配病毒核衣壳使用。

（一）糖蛋白

HSV感染后，使感染细胞表面和病毒体的包膜上产生了一些糖蛋白，已鉴定由病毒编码的至少有8种特异性糖蛋白。已知至少有4种糖蛋白（gA/B、gC、gD和gE）在血清型间具有相同的免疫交叉反应。用ts突变株HSV-1（HFEM）和ts B_5株的重组株研究发现：gB对病毒穿入细胞起着重要作用，可能是促进病毒包膜和宿主胞浆之间的融合。糖蛋白gC在调节病毒诱生膜的融合中可能起某种作用。gE对免疫球蛋白的Fc片段有亲和力，它具有Fc受体的功能。gI的功能尚不了解。各种糖蛋白的作用见表11-2-5。

由于gB是感染细胞中含量最多的糖蛋白，近年来，已成功地将gB基因（HSV-1）及HSV-2）在细胞中表达。应用HSV-1的gB蛋白免疫小鼠、动物可产生高效价的抗体，并对该病毒的攻击表现为保护力。自HSV-1中直接提取的gB免疫保护效果较重组gB为强，前者可100%保护小鼠，后者有80%保护作用，而对照小鼠则80%死亡。目前已获得编

码 HSV-1 及 HSV-2 的 gB 基因序列，发现这两种病毒的 gB 糖蛋白同源性可高达 86%。两种 gB 的不同氨基酸位于糖蛋白自 N 端的 85 个氨基酸和中心部位第 451～495 个氨基酸。有学者认为这两个部分可能是两种蛋白质分子反应的不同部位。

表 11-2-5 HSV 糖蛋白功能

功　能	gB	gC	gD	gE	gG	gH	gI
在细胞培养中复制所必须	+					+	
吸　附	+	+	+	+			
穿　入	+	+					
细胞融合	+	+	+			+	
自细胞内排出						+	
Fc 受体	−	−		+	−	−	+
C3b 受体	−	gC-1		−	−	−	
自然杀伤细胞作用的部位	+	+					
中和作用	+	+	+	+	+	+	
细胞介导免疫	+	+	+	+			

（二）结构蛋白

HSV 的衣壳蛋白由多种肽组成。根据衣壳蛋白中是否有 HSV DNA 被分为 A 型（无 DNA，从不被包膜所包被）、B 型（HSV DNA，但亦不被包膜所包被）及 C 型（有 HSV DNA，被包膜包被，并可能带有被膜成分）。在被膜各种蛋白中最重要的是 αTIF（又名 ICP_{25}，VP_{16}），可以反式激活 α 基因。如 VP16 缺失突变，HSV 不能生存。其他还有病毒抑制宿主细胞生物合成蛋白（virion host shut off，VHS 蛋白）及 VP1，均为大分子量蛋白，可与病毒基因组 α 序列结合。

（三）病毒蛋白的免疫原性

HSV 蛋白的免疫原性可用以下方法进行鉴定：①通过常规免疫法或杂交瘤技术产生对个别蛋白的特异性抗体；②通过分析实验动物或人急性期及恢复期血清中的抗体全部组分，有生物学意义的抗原是糖蛋白抗原。

常规免疫法产生的抗体主要是针对 gB、gC、gD 和 gE。gD 产生的抗体中和性最强。个别糖蛋白的抗体均有保护动物作用，在受病毒攻击时可免于死亡。对 HSV-1 gH 的抗体中和效价较低。同时，这些抗体可以区别 HSV-1 和 HSV-2 个别糖蛋白的免疫特异性。病毒的糖蛋白都有一组独特的抗原决定簇，但 HSV-1 蛋白抗体与 HSV-2 相应的糖蛋白有交叉免疫性，反之亦然。经免疫印迹及免疫细胞杀伤试验显示两者都有中和及免疫沉淀作用。利用杂交瘤技术已获得多种对 HSV-1 和 HSV-2 蛋白的单克隆抗体，这些单克隆抗体是将病毒蛋白分成型特异和型相同的重要工具，这对于研究发展免疫预防是重要的。

分析 HSV 或其感染细胞超免疫血清中的抗体全部组分表明大多数 HSV 蛋白在活动性感染时都是免疫原。用免疫沉淀和免疫印迹法研究人血清中的抗体，发现 HSV 糖蛋白抗体在血清中占优势。也有学者观察到非糖基化蛋白的抗体也大量存在于人血清中。在人血清中的抗体亚类变化很大。

HSV 糖蛋白具有刺激 T 细胞增殖的能力。当感染细胞膜上出现抗原，则可被 T 细胞杀伤。根据免疫细胞毒性试验观察，在体外用感染性病毒或经紫外线灭活的病毒刺激小鼠或人形成 Tc 细胞，这些活化的特异性淋巴细胞靶分子是糖蛋白。应用衣霉素抑制糖基合成后，感染 HSV 的靶细胞对 T 细胞杀伤的易感性显著降低。

四、病毒的潜伏感染

HSV 最有意义的特性是病毒可以潜伏存在，即以非活化的状态存在于机体内，时间可长可短，以后经过适当的激活因子作用后，又可被活化。作为一种生物学现象，自 1905 年起就已被描述，但其机制始终未被揭示。动物实验证明 HSV 在口腔或生殖道粘膜构成原发感染灶后，病毒由感觉神经传递到感觉神经节，并在其中复制数天。一旦病毒完成复制过程，即以潜伏状态存在。抗病毒药物对消除潜伏状态的 HSV 无效，因潜伏的 HSV 并不复制，故对作用病毒 DNA 合成的药物不敏感。潜伏的病毒曾自三叉、骶部、迷走神经节中重新被分离出来。当上述神经节与人胚肺细胞共同在体外培养时，新生长的细胞可出现细胞病变。但病毒复制必须在将细胞进一步传代后方能显示出来。有学者对 90 具尸体的三叉神经节做上述培养，结果从 44 具尸体中分离到 HSV，其中 26 具尸体的双侧三叉神经节中均分离到 HSV。对 68 份骶部神经节用同样方法分离 HSV，9 份样品为阳性，其中 8 份为 HSV-2，仅 1 份为 HSV-1。已有 HSV 潜伏的神经节是否可重复感染的问题是通过对 HSV 做限制性内切酶谱分析所揭示。不同地区分离的 HSV DNA 酶切图谱不同，故可用作流行病学追踪。母亲与新

生儿或单一性伴侣间所分离的HSV酶切谱完全相同。对多性伴侣病人的HSV酶切图谱分析，发现可以有相同或不同的毒株，从而证实已有一株HSV潜伏的神经节还可再次被感染。

在潜伏期，HSV基因组以环状附加体（episome）浓集成类似染色体的形式存在。这种形式的HSV基因具有有限的、典型的基因表达模式：只有在UL侧翼的反向重复序列中的一些基因区才可被转录。1987年Stevens发现有与α基因互补的多形性mRNA可大量积聚在潜伏感染HSV的人或动物的神经节中。这些转录体被称为潜伏相关转录体（latency associated transeript，LATs）。LATs与ICPO区重叠，但由另一条DNA链所转录。LATs因有不同的剪切点，故长短不一，主要存在于神经细胞核内，3′末端无poly（A）尾。最多见的LATs为约2.0kB，其他还有1.5kB、1.45kB长的LATs。通过组建不同的重组体及用报告基因（reporter gene）分析，认为在2kB LATs上游约700kB处启动子-1（latency-active promoter-1，LAP-1），及在2kB LATs 5′邻近区有LAP-2并无TATA box，而有富含G+C区，可能这一区是HSV潜伏时可以开启LATs部位。当潜伏时，HSV DNA可被细胞的核小体所结合，从而通过LAP启动LATs。另一方面，也有学者通过基因缺失突变，获得LAT基因阴性的毒株，感染小鼠或家兔后，用共同细胞培养法来检查HSV潜伏，结果发现病毒仍可潜伏。因此，LAT是否直接与HSV潜伏相关，尚在研究中。

另一侧面的研究是对病毒基因拷贝数的比较。在有HSV潜伏的三叉神经节中观察，每个细胞约有0.1～1个HSV基因组。如以带有HSV的神经元占全部神经元的0.1%～3%估算，则每一带病毒基因组的细胞内将有非常高拷贝数的病毒。据推测可能同一神经元可受数个病毒组人侵并潜伏，或者在潜伏状态，病毒的基因组受细胞成分所调控而得以大量扩增。

在小鼠实验中发现，用TK-和αO⁻突变株感染鼠后，不能自感染的神经节中激活HSV。但也有学者证明，用缺失TK的突变株可在家兔中建立潜伏感染。因此，对于TK及αO基因是否与HSV潜伏感染有关，尚有争论。Roizman提出了对建立与维持潜伏感染的模式：①可能有两种不同的机制阻断HSV在神经元中的表达。当病毒DNA与反式激活因子αTIF不同时存在时，HSV的一些基因表达及病毒复制被阻断（但这不是唯一因子），还可有另一种机制阻断HSV的表达；②激发潜伏的HSV基因组使之进入复制周期，可能是多种刺激因子积累的结果。可能局部激活因子与全身性激活因子协同作用，致病毒的DNA拷贝数增多，当病毒的拷贝数超过一定阈界则病毒可被激活。不同细胞的激活阈可不同，不是所有细胞均同时同步地被激活而致HSV转入复制型；③增多的病毒拷贝数是否导致生产性感染，将取决于毒株是否具有复制所必需的全部基因，以及这些基因表达的产物是否充分。如未能达到复制所必需的条件，则病毒将以潜伏形式长期存在。

五、治疗HSV感染的分子生物学基础

HSV的潜伏感染难以用药物治疗，但对存在复制病毒的生产性感染，则可针对病毒复制不同阶段进行治疗。对于生殖道HSV-2感染及疱疹性脑炎、疱疹性角膜炎，及时进行抗病毒治疗是重要的措施。药物中无环鸟苷及阿糖腺苷作用的分子基础是说明抗病毒治疗的很好例证。

（一）阿糖腺苷（Ara-A）

是一种嘌呤类核苷：阿糖腺苷对病毒DNA的合成抑制作用比对宿主细胞DNA的抑制作用强，故在较低浓度可抑制HSV DNA复制而不抑制细胞的DNA的合成。通过宿主细胞激酶的作用可以磷酸化成为有活性的Ara-ATP。因其不需HSV TK的作用，故当HSV出现对无环鸟苷耐药（出现TK-株时），该药品仍可起作用，阿糖腺苷的作用可通过：选择性抑制HSV的DNA多聚酶、抑制HSV诱生的核糖核酸还原酶、掺入病毒DNA致DNA链合成终止等环节。由于发现对阿糖腺苷耐药的HSV株，病毒DNA多聚酶发生变异（主要变异在*pol*基因的0.8kB基因区），故可以确定这是HSV被抑制的主要环节。阿糖腺对局部HSV感染很有效，对于HSV引起的角膜炎及时治疗可避免进一步恶化而导致角膜严重病变。对于严重HSV全身性感染的婴儿，本药品可将死亡率从74%降低至38%。在HSV脑炎中，静脉注射阿糖

腺苷，可使死亡率从70%下降至28%。对于神经系统HSV感染可以通过从脑脊液中检出HSV抗体，或用PCR检出HSV基因片段进行快速诊断，从而及时用药。

（二）无环鸟苷是鸟嘌呤的衍生物

在第9位氮原子上有一无环侧链。该药物是专用于抗HSV的制剂。因无环鸟苷必须经HSV编码的TK激活后，磷酸化为一磷酸-无环鸟苷，以后再经细胞激酶磷酸化成为二、三磷酸化无环鸟苷。三磷酸化无环鸟苷对病毒DNA多聚酶的亲和力远高于对细胞DNA多聚酶的亲和力，从而表现为对细胞的毒性较低。无环鸟苷-ATP对dGTP有极强的竞争性，故可以终止病毒DNA链的合成。无环鸟苷主要用于生殖系统HSV感染，可使局部排病毒时间缩短（由7天降低为4.1天），并可提早使局部病灶愈合（从10.5天降为7.1天）。口服该药或静脉注射均可采用，后一途径给药，在原发感染病人中效果更为显著。

（三）BVDU〔E 5-（2-bromovinyl）-2-deoxyuridine〕

是一种胸腺嘧啶核苷的衍生物，对HSV-1比对HSV-2更为有效，因BVDU对HSV-1 TK亲和力比对HSV-2 TK为高。BVDU也需经病毒的TK活化，磷酸化为TP-BVDU，才有抗HSV作用，因此TK变异毒株对此药物不敏感。

（四）其他

由于近来发现了LATs在导致HSV感染中的作用，如利用反义寡核苷酸技术，将有可能发展对潜伏型HSV的新治疗途径．此外，由于HSV的核衣壳在细胞核膜上先获得一些糖基化蛋白质，以后才移行至细胞表面并获得病毒编码的糖蛋白突起，如能设计糖基化的抑制物，也将是抗病毒作用的又一靶环节。

（陈谦明）

第三章　人类口腔癌的分子生物学

第一节　概　　述

新近的调查结果表明每年美国有 40 000 人，其他国家有 350 000 人患有口腔肿瘤。在普通人群中，口腔癌在最常见的癌症中居于第 6 位，在发展中国家居于第 3 位。约半数的患者将在诊断后 5 年内死亡，而存活的患者将具有美学及功能的缺陷。国际疾病分类定义口腔癌为口腔和咽部的癌，包括唇癌、舌癌、唾液腺癌、龈癌、口底癌以及口腔内其他区域如口咽、鼻咽、咽下、咽和其他颊部区域的肿瘤。癌占了口腔恶性肿瘤的 96%，其中有 91% 是鳞状细胞癌。尽管在过去的 20 年中总体死亡率有所降低，但口腔癌的 5 年存活率是最低的之一，远远低于其他许多肿瘤，包括皮肤黑色素瘤、睾丸癌、乳腺癌、结肠癌、直肠癌和肾癌。1983～1989 年美国国立癌症协会流行病学报道只有 33% 的黑人和 54% 的白人患者在检测出口腔癌以后存活了 5 年的时间。

显然，在进一步提高口腔癌存活率以前，需要深入了解口腔癌的病因学及其发展过程。烟草和酒精仍然是口腔鳞癌最重要的危险因素。病毒，如人类乳头瘤病毒很早就和口腔癌的形成联系在一起。但是，大部分暴露于这些危险因素中的人群没有发生口腔癌，并且口腔肿瘤也散发于年轻人和烟草、酒精的非应用者中，基于这些事实，提出了遗传易感性的概念。近来，由这些危险因素导致的染色体改变进而产生的许多遗传学变化被逐步地认识并成为口腔鳞状细胞癌组织病理学研究进展的基础。总之，应用分子生物学技术于口腔癌的早期检测和（或）治疗对较大地降低死亡率和发生率都具有重要作用。本章着重介绍分子肿瘤学的一些基本概念以及目前人类口腔癌的分子生物学研究状态。

在细胞水平上，肿瘤是一种遗传性疾病。其证据包括：①具有遗传性 DNA 修复缺陷的人群中患癌的危险度增高；②导致 DNA 突变的理化因素也能引起动物癌的发生；③生殖细胞的一些结构性染色体重组使其易于发生癌；④肿瘤细胞 DNA 的获得性突变与家族性肿瘤中所见相似；⑤通过与癌基因有关的基因转移研究可将恶性表型带给正常细胞；⑥通过基因处理能在转基因小鼠体内诱导恶性表型。

近 30 年来，肿瘤发生被假设为多阶段过程。直到重组 DNA 技术的应用，才真正地识别了与癌的引发、促进和进展有关的分子水平的（DNA）变化，并使应用分子医学深入了解癌的发病机制成为可能。目前我们所具有的在 DNA 水平上确定突变的能力，已经提高了一些疾病诊断的精确性，并正指导着治疗方法的选择。

由于分子肿瘤学的术语较多，在此简单地加以介绍。癌基因（oncogenes，onkos——希腊语表示肿块或肿瘤）是指这些基因突变或表达混乱之后，能够引起与肿瘤相关的增殖。原癌基因（proto-oncogenes）是癌基因在正常细胞的基因组中的对应的部分，它们在控制正常细胞的生长中发挥着重要的生理作用。病毒癌基因（V-oncogene）和细胞癌基因（c-oncogene）是在逆转录病毒或其细胞对应部分中发现的癌基因的缩写。肿瘤抑制基因（tumor suppressor genes，又称隐性癌基因，抗癌基因或生长抑制基因）也是在正常细胞增殖和分化中发挥作用的基因。肿瘤抑制基因的缺失和失活能导致肿瘤的发生。转化（transformation）是指正常细胞获得肿瘤的表型。转染（transfection）是指 DNA 片段掺入真核细胞这一基因转移的过程。转导（transduction）是指基因通过病毒感染在细胞间的传输。

第二节　口腔癌与癌基因

一、逆转录病毒

RNA 肿瘤病毒（逆转录病毒）是第一个发现的有关遗传因素与肿瘤形成有关的证据。逆转录病毒含有三个核心基因（*env* 和 *gag* 编码结构蛋白，

pol 编码逆转录酶)。逆转录酶可使 RNA 逆转录成互补 DNA。通过这种方式，逆转录病毒能以其 RNA 为模板形成 DNA 拷贝并进入宿主的基因组。

其他基因的参与使逆转录病毒具备了在体内诱导肿瘤生长，在体外使细胞转化的能力。在后一种情形下，细胞失去正常的生长特征并获得肿瘤表型。例如，失去接触抑制以致于在体外不是以单细胞层生长而是不受调节地增生为细胞团块。逆转录病毒中编码蛋白质的 DNA 序列被称为病毒癌基因（*v-onc*）。其名称源于它们第一次被发现的肿瘤，例如：*v-sis*（simian sarcoma virus，猴肉瘤病毒），*v-abl*（murine Abelson leukaemia virus，Abelson 白血病病毒），*v-mos*（Moloney sarcoma virus，Moloney 肉瘤病毒），*v-ras*（rat sarcoma virus，鼠肉瘤病毒）。

在病毒癌基因之后发现的具有细胞正常对应物的癌基因称为细胞癌基因（*c-onc*）。原癌基因被用来描述在其自然状态下不具有使细胞转化的癌基因。现已知原癌基因在细胞生长控制中起关键作用。

早在 1910 年，就对病毒与癌关系进行了最初的观察。Rous 证明有一种可渗透成分（病毒）能诱导鸡产生癌。在 1956 年，他因此被授予诺贝尔奖。从此，逆转录病毒被认为是多种群（包括哺乳动物）中的致癌原因。但是，直到基因转移和识别影响 DNA 和染色体突变研究方法的出现，逆转录病毒与人类癌的直接联系才被阐明。

基因转移的最终结果是来源于恶性肿瘤的 DNA 被转染或转移入细胞株。在正常情况下，细胞株以融合的单层方式生长，且每个细胞与其邻近细胞保持不连续状态。转化癌基因的存在，使细胞能成簇生长。这些细胞获得了肿瘤表型的又一证据是将它们接种入免疫缺陷的裸鼠内而获得的。正常细胞将不能在这种情形下生长，而转化的细胞将产生肿瘤。

从肿瘤细胞中提取 DNA，将其转染入易感细胞株如 NIH $3T_3$ 鼠成纤维细胞株。转染通过 DNA 与磷酸钙共沉淀来诱导。另外的可替代并且有效的方法包括电穿孔，即将细胞暴露于强电区域，使 DNA 的高分子量分子渗透入细胞。基因转移研究使新的癌基因及其相关作用的研究成为可能。癌基因可在肿瘤病灶中分离的 DNA 中克隆出来。

基因转移研究证明了癌基因与人类癌症如膀胱癌、结肠癌、肺癌以及其他多种癌症的关系。通过这种方式已发现新的癌基因。这种方法首先在人膀胱细胞株 T_{24} 中获得成功。分离出的癌基因是 *H-ras*。在体内基因转移的对等物是转基因鼠。转基因模型可通过将癌基因连接到组织特异性的启动子上产生。在这种情形下，如将 *ras*、*myc* 转基因，经过一段长的潜伏期后，即可有肿瘤的发生。

二、原癌基因

原癌基因是与细胞生长控制有关的基因，原癌基因有多种，在细胞生长控制中的作用也很复杂，并且可能涉及许多原癌基因间的相互作用。根据其作用位点及方式，原癌基因可分为：①生长因子，②生长因子受体，③蛋白激酶，④信号转导物，⑤核蛋白和转录因子（表 11-3-1）。

表 11-3-1 部分原癌基因及其作用方式

分类	举例	在细胞中的作用
生长因子	*sis*	PDGF（血小板源性生长因子）的 B 链
生长因子受体	*erbB* *fms*	表皮生长因子受体 CSF-1 受体（集落刺激因子）
蛋白激酶	*abl*、*src* *mos*、*raf*	酪氨酸蛋白激酶 丝氨酸蛋白激酶
信号转导（G 蛋白）	*H-*、*K-*、*N-ras*	GTP-结合/GTP 酶（鸟苷二磷酸结合蛋白）
核蛋白	*myc*、*N-myc* *myb*、*fos* *jun*	DNA 结合蛋白 DNA 结合蛋白 转录因子

（一）生长因子

生长因子是通过细胞表面受体诱导细胞分化而起作用的一类分子。正常情况下细胞内的生长因子并不发挥作用，生长因子在细胞内表达，就是癌基因激活的证据。

（二）生长因子受体

一些源于原癌基因的蛋白形成细胞表面生长因子受体的组成成分。生长因子与其各自的膜受体结合是有丝分裂信号传递给细胞内部使细胞分化的第一步。这些原癌基因的结构性变化能使肿瘤开始形成。

（三）蛋白激酶

原癌基因的蛋白产物与胞浆膜或细胞膜的内表

面有关。这些基因的结构性变化增高激酶活性，随之影响膜受体或信号转导。

（四）信号转导

细胞外的生长因子一旦与其细胞表面受体结合，它就能将其信号通过一系列步骤传导到核，其中一些步骤涉及第二信使。GTP（三磷酸鸟苷）和结合GTP的蛋白（G蛋白）在细胞内信号转导中起了重要作用。在G蛋白GTP酶活性的作用下GTP转换为GDP（二磷酸鸟苷）。

ras 原癌基因（即 *H-ras*-1，*K-ras*-2，*N-ras*）组成了一个多基因家族，它存在于从酵母到人的真核生物中。这种进化的保守性显示 *ras* 基因具有重要的功能性的意义。*ras* 原癌基因编码的相关蛋白分子量为21kD，称为p21。源于 *ras* 原癌基因的蛋白具有GTP酶的活性以及与GDP和GTP结合的活性，即是说，它们与G蛋白有关。*ras* 原癌基因的生理功能之一是通过将信号从细胞表面传递到核来调节细胞增殖。野生型 *ras* p21蛋白与GTP连接GTP转换为GDP，该蛋白即失活。

（五）核蛋白和转录因子

研究显示有越来越多的原癌基因编码核结合蛋白。其中包括一些以前被描述为在基因表达控制中起重要作用的转录因子。

三、癌基因的激活

原癌基因的正常产物能被扰乱，产生失控的细胞分化并由此形成肿瘤，这当中的许多机制都已通过分子研究而得到明确。其激活方式主要有：染色体转位、基因扩增、点突变和病毒的插入。（表11-3-2）

表 11-3-2 原癌基因和肿瘤发生的 DNA 变化

原癌基因	DNA异常	人 肿 瘤
abl	转位	慢性粒细胞性白血病
myc	转位	Burkitt淋巴瘤
erbB	扩增	鳞状细胞癌，星状细胞瘤，食管癌
N-myc	扩增	神经母细胞瘤，小细胞性肺癌
K-ras	点突变	结肠癌，肺癌，胰腺癌，黑色素瘤
N-ras	点突变	急性髓细胞样和淋巴母细胞性白血病甲状腺癌，黑色素瘤
H-ras	点突变	泌尿生殖道癌，甲状腺癌

（一）染色体转位

人基因组内癌基因的位置改变可改变其功能。其中一种方式是通过转位，例如，某染色体上的一个片段移动到另一染色体上。在慢性粒细胞性白血病中产生Philadelphia染色体的染色体断裂点涉及到9号染色体上的 *C-abl* 原癌基因转位到22号染色体上的一个基因，22号染色体被称为断裂点簇区（*bcr*）。同时，22号染色体上的 *sis* 原癌基因转位到9号染色体上。混合 *bcr-abl* 转录产生一种新的蛋白（p210），具有酪氨酸激酶活性。表达 *bcr-abl* 融合基因的转基因鼠产生淋巴母细胞性白血病/淋巴瘤。

（二）基因扩增

基因数量的定量可通过DNA图谱分析。在人类许多癌症中都可发现扩增的 *C-myc* 序列。在儿童神经母细胞瘤中，*N-myc* 基因可被扩增到300倍。

（三）点突变

在不同 *ras* 基因中观察到的原癌基因的DNA序列的单个碱基的变化是一致的。很多的恶性肿瘤均证明有 *ras* 突变。尽管已知 *ras* 突变位点局限于密码子12，13和61，这些密码子位于编码GTP/GDP的结合物的区域内，但这些突变如何产生效应仍未知。因此，*ras* 转换活性复合物（*GTP-ras*）到非活性复合物（*GDP-ras*）的失败将引起激活作用的过量，导致细胞增殖失控。

（四）病毒插入

原癌基因的功能被破坏的另一种方式是通过插入病毒成分。例子之一是肝炎B病毒。

四、口腔癌与癌基因

尽管癌基因单独不足以使正常口腔角质细胞转化为恶性，但它们似乎是这一过程的重要的引发物。在经历多种“癌前”遗传性改变的细胞上已进行了单个原癌基因的突变而使口腔上皮细胞产生恶性转化的研究。这些生长促进因子的表达改变了口腔角质细胞内的单个信号传导通路而使这些细胞获得恶性表型。

口腔肿瘤的引发和进展可能与原癌基因突变并获得功能有关。与口腔癌的发生有关的癌基因主要有：原癌基因上皮生长因子受体（*EGFR*）/*c-erb* 1；*ras* 基因家族成员；以及 *c-myc*，*cint*-2，*hst*-1，*PRAD*-1和 *bcl*-1的非正常表达也被认为对口腔癌的发展起了很大的作用。已报道在DMBA诱

导的金黄地鼠颊囊恶性口腔癌模型中有细胞癌基因 *c-erb B*1 的过表达和扩增。也有作者发现转化生长因子 α（TGF-α）在人类口腔癌和金黄地鼠口腔肿瘤中的表达异常，并认为 TGF-α 促进了新的血管化和有丝分裂。

（一）生长因子

生长因子能刺激口腔角质细胞增殖。在口腔癌发生中，生长因子通过增高的产量和自分泌刺激而下调。现已发现，TGF-α 在口腔癌发生的早期，在过度增生的上皮中过表达；以后，在浸润炎细胞中，尤其是围绕于侵袭性口腔上皮周围的嗜伊红粒细胞上过表达。早在 1975 年 Healy 就注意到在口腔癌中嗜伊红粒细胞的增多（上升至整个炎性浸润细胞的 17%），并且这是口腔癌的一个恒定的病理学特征。TGF-α 是一个 50 个氨基酸的多肽，它促进口腔组织细胞及体内其他类型细胞的增殖。TGF-α 通过以自分泌或旁分泌形式与上皮生长因子受体（EGFR）结合来刺激靶细胞。另外，TGF-α 在上皮癌的发生中可能起有肿瘤促进作用。研究发现，头颈部癌症患者中，外观“正常”的口腔粘膜过度分泌 TGF-α 者易于发生第二个肿瘤原发灶，提示存在着快速增殖的癌前状态和上皮遗传性的不稳定。与那些只有 EGFR 过表达的肿瘤相比，TGF-α 和 EGFR 共表达的肿瘤可能更具侵袭性。

（二）细胞表面受体

配体受体结合激活了细胞内层叠的生化步骤。蛋白磷酸化的调节在细胞功能和基因表达中是一个重要环节。编码细胞表面受体的基因的突变能导致受体数量增高和组织的配体依赖性有丝分裂信号产生增多。

EGFR，EGF 和 TGF-α 的生物学受体，是一个 170kD 的磷酸糖蛋白，通常发现在人类口腔癌中过表达。恶性口腔角质细胞具有较其正常对应物多 5～50 倍的 EGFR。目前，对癌发生中 EGFR 基因激活的机制作出了三种假设：①在配体结合区域内 N 端的缺失或突变，例如发生于病毒癌基因 *v-erbB* 中的情况即是如此；②与 EGF 和（或）TGF-α 的持续存在同时发生的 EGFR 基因的过表达；③受体 C 端的缺失，它防止在配体结合后受体的下调。大多数关于 EGF 和（或）TGF-α 的资料是以人神经胶质瘤的分子研究为基础的。在人类口腔癌中类似的研究尚未展开。因此，确定人 EGFR 基因的突变范围，以更好地了解人口腔癌中这一常见的被活化的生物标志过表达的机制，具有重要意义。与具有低水平的 EGFR 表达的肿瘤相比，过表达 EGFR 的口腔肿瘤对化疗表现出更好的反应，提示 EGFR 的过表达可能是由具有更高的内在的增殖活性引起的，能导致对药物治疗更高的敏感性，这种药物疗法对正在经历有丝分裂的细胞具有细胞毒性。

（三）细胞内信使

细胞内信使也能被激活，由此传递连续的信号而不是配体调节的信号。在细胞内信号通路的所有成员中，只研究了 *ras* 基因家族成员（*H-ras*，*K-ras*，*N-ras*）在人口腔癌中的作用。*ras* 癌基因首先在鼠科的 Harvey 和 Kirsten 肉瘤逆转录病毒中被识别。它们均编码相关蛋白 p21，位于细胞膜的胞质侧。*Ras* 蛋白具有与鸟嘌呤核苷酸（GDP 和 GTP）结合同时具有高度亲和性和特异性的特性。

最近显示，在使受体与细胞内第二信使结合时，*Ras* 蛋白与 G 蛋白具有相似性。*Ras* 蛋白通过与 GTP 结合传递有丝分裂信号。GTP 水解为 GDP 就终止了该信号。大约有 30% 的人类肿瘤具有 *Ras* 基因家族的成员的突变。可是，突变的 *ras* 基因在人口腔癌发生中的作用现在还不清楚。来自印度的报道证明有 35% 的口腔鳞状细胞癌患者具有 *H-ras* 突变。可是，来自西方的研究显示少于 5% 的头颈部癌症患者中有 *H-ras* 的突变。在口腔癌中，Kirsten *ras*（*K-ras*）已被显示由一个点突变激活；这样，它保持活化，但由于源于该突变的一个氨基酸的变化就不能水解 GTP。由于 *K-ras* 不能将 GTP 转化为 GDP，它就连续刺激细胞增殖。在金黄地鼠口腔癌模型中，*c-Ha-ras* 和 *c-erbB* 癌基因持续性地表达。在这种啮齿类动物的口腔癌模型中，*H-ras* 基因 61 密码子的突变被认为是早期事件。

（四）转录因子

转录因子，或调节其他基因表达的蛋白在口腔癌中也有改变。基因表达的调节是细胞内通路改变的一个重要结果。转录因子 *c-myc*，帮助调节细胞增殖和分化，通常在口腔癌中过表达。由 *c-myc* 基因的扩增引起的过表达总是与分化差的肿瘤和差的预后相联系。由 *C-myc* 刺激的基因表达及其在口腔癌发生中的重要性还不清楚。另一个转录因子，

细胞周期启动子 $PRAD_1$（或称 $CCND_1$ 或细胞周期素 D_1），是一种细胞周期启动子，在头颈部癌中也有扩增。细胞周期素 D_1 是一个细胞增殖的重要启动子，其对口腔癌发展的重要性正处于研究中。我们自己的研究资料显示，在口腔癌的发生中从癌前即可见细胞周期素 D_1 的扩增，并且与肿瘤的分化和转移相关。

目前已识别的癌蛋白在口腔癌发生中的作用正是研究的热点课题。除上述的癌基因外，其他的与口腔癌发展有关的癌基因还有：*hst*-1，*int*-2，*bcl*-1，*sea*，*men*-1，*ems*-1。可是，仅有癌基因的激活还不足以引起口腔癌，但癌基因是该过程的引发因素。在癌前细胞向恶性细胞转化的过程中关键的环节是细胞负性调节因子，即肿瘤抑制基因的失活。

第三节 口腔癌与肿瘤抑制基因

原癌基因和癌基因的识别是分子生物学上癌的形成机制研究中的令人兴奋的发展。可是，体外和体内实验的结果并不总是一致，并且只有 20% 的人类肿瘤被证明有这些基因的变化。在遗传性癌症综合征中癌基因并非不正常。这样，需要寻找其他的分子方面的解释。

基因的扰乱可对细胞生长产生刺激或抑制信号。刺激效应的例子见以上所述的原癌基因。在这些情形下，突变产生正性信号导致增殖失控的。另一方面，肿瘤的形成可通过肿瘤抑制基因的抑制功能的丧失而导致。该组基因在肿瘤形成中发挥作用的证据源于三观察：①体细胞杂交体和新近通过"基因敲掉"（knockout）产生的转基因鼠；②遗传性癌症综合征；③肿瘤的杂合性丢失。

一、实验性证据

（一）体细胞杂交体

在 60 年代后期，发现由正常细胞和肿瘤细胞融合形成的鼠细胞杂交体能恢复正常表型。接着，随着杂交克隆在培养中繁殖，肿瘤表型又重新建立。（此效应可见于广泛的肿瘤细胞株中，并提示源于正常细胞的肿瘤抑制基因的作用。）随后，在细胞株的连续传代中，可发生染色体丢失；当肿瘤抑制基因丢失时，肿瘤表型即会恢复。微细胞转移技术可使一个或几个染色体在重组膜内从正常细胞转至受体肿瘤细胞。用这种方法，能鉴定大量染色体上的肿瘤抑制基因。先进的分子技术如基因敲掉使转基因鼠的特异基因失活，可明确证实有特别的基因作为肿瘤抑制因子发挥作用。

（二）遗传性癌综合征

视网膜母细胞瘤，遗传形式占病例的 40%，其余为散发病例，它是儿童最常见的眶内恶性肿瘤。在家族性病例中，有一半的孩子会受到影响，即是说是常染色体显性遗传方式。在 70 年代早期，视网膜母细胞瘤和 Wilms 肾母细胞瘤的流行病学研究使 Knudson 提出了肿瘤形成的二次打击模式。

Knudson 的模式认为散发和遗传性的视网膜母细胞瘤的肿瘤细胞在肿瘤发生以前获得两次独立的 DNA 遗传性变化。第一次或引起易感性的变化可通过胚系遗传（家族性视网膜母细胞瘤）或在体细胞中发生（散发性的视网膜母细胞瘤）。第二次变化发生于体细胞。这样，对于散发性的视网膜母细胞瘤来说，两次变化均发生于视网膜（体）细胞。对于家族性视网膜母细胞瘤来说，个体已经遗传了一个突变的基因，只需要在体细胞发生影响剩余的正常基因的第二次打击。体细胞突变的频率非常高，使遗传了胚系突变的个体均可能发生一个或多个肿瘤。

视网膜母细胞瘤的遗传方式是具有不完全外显率的显性遗传。可是，由于要改变一个细胞的表型需要两个等位基因的失活，所以在细胞水平它是隐性遗传。一个只有一个正常等位基因的细胞通常能产生足够的肿瘤抑制基因产物以保持正常。只有当此野生型等位基因的缺失才导致其失控性的增殖。不完全的外显率反映了第二次（体细胞）突变变化的必需性，并可解释肿瘤的发生跳过一些子代。另一方面，散发形式的肿瘤涉及两次分离的体细胞受打击事件。第二次打击必须发生在经历了第一次或引起易感性打击的同一细胞谱系。它的可能性相对较小，故肿瘤的散发形式发生的时间较晚并具有另外的一些特征如单病灶和单侧发生。当视网膜母细胞瘤的两个等位基因最终被克隆和特征化，Knudson 提出的两次打击学说得到证实。

（三）杂合性丢失

在遗传性肿瘤，影响第二个（正常）等位基因

并因此而使之受到隐性突变的体细胞打击事件包括染色体丢失或分子异常（如缺失，染色体遗传物质部分遗失）。染色体重排，丢失或非整倍性（染色体数目异常）能通过研究组织细胞（如淋巴细胞和成纤维细胞）及将其与肿瘤细胞相比较而在细胞遗传学上得到检测。可是，小的DNA缺失（微缺失）将难于发现。细胞遗传学分析并不总是能使染色体的亲代来源被确定。

DNA多态性标志的判定能区分出正常或肿瘤细胞内的遗传成分是由哪个亲代所提供的。DNA标志与包含肿瘤抑制基因的区域侧翼连接，若此段丢失则可证实杂合性丢失。同样的方法也可被用于散发性肿瘤的研究，这些散发性肿瘤可用受累个体的正常组织决定的基线或组织的基因型作为对照，同样的方法还可用于通过家谱分析来确定遗传成分由亲代的哪一方所提供。这些研究结果可与肿瘤的DNA型比较。

检测肿瘤杂合性丢失的DNA研究已被用于识别假定的肿瘤抑制子区域，并已用于克隆和特征化候选基因。17染色体p上的*p53*和18q上的*DCC*（在结肠癌缺失）即是用这种方法筛选出来的两种肿瘤抑制基因。杂合性丢失在很多肿瘤中均已被描述（表11-3-3）。从表中可清楚地看到，相同肿瘤抑制子区域与多种恶性肿瘤有关。

表11-3-3 一些肿瘤中的杂合性丢失

肿瘤	相关染色体
乳腺癌	1p,3p,11p,13q,16q,17p,17q
肺癌	3p,11p,13q,17p
直结肠癌	5q,17p,18q
多发性内分泌肿瘤	11q,1p,10q
脑肿瘤	9p,10p,10q,17p
食管癌	5q,13q,17p,18q
膀胱癌	11q,13q
肾癌	3p,14q,6q,8p
神经纤维瘤病Ⅰ型(Ⅱ型)	17q,(22q)
骨肉瘤	13q,17p
神经母细胞瘤	1p
黑色素瘤	1p,9p,17p
肝细胞癌	11p,13q,4p,5q,16q,17p
前列腺癌	7q,8p,9q,10p,10q,11p,13q,16q,17p,17q,18q,Y,3p
头颈部肿瘤(包括口腔癌)	3p,5q,9p,11q,13q,17p,18q

二、肿瘤的形成

肿瘤抑制基因在肿瘤形成中所起的多种作用目前尚在研究中。这些基因阻止癌症发展的可能途径包括：①阻止细胞增殖；②诱导细胞分化或死亡；③刺激DNA修复。

（一）细胞增殖

细胞周期是一个被调节的过程，即每个细胞能在细胞分裂以前完成DNA复制。细胞通过细胞周期对生长和外界信号作出反应。在分子水平，最近基于酵母和非洲蟾蜍属的研究观察使我们更进一步地了解了细胞周期涉及的复杂步骤。在细胞周期中起刺激效应的关键成分包括细胞周期素和细胞周期素依赖性激酶。负性效应来源于对外来刺激作出反应的一系列检查点（checkpoint）。肿瘤抑制基因能通过干扰细胞周期的进程来降低肿瘤形成的能力，直到破坏的DNA得到修复。

该周期的控制依赖于许多相互作用的蛋白。刺激信号来源于细胞周期素，它是一个蛋白家族，得名于它们的表达水平高低依赖于细胞周期性。CyclinD和E作用于G_1期；CyclinA作用于S期，CyclinB作用于G_2期和M期。细胞周期素是细胞周期依赖性激酶的协同作用因子（通常简称为CDK），细胞周期依赖性激酶组成一个蛋白激酶家族（CDK_1到CDK_6），它们使重要的靶蛋白磷酸化，与细胞周期调节有关。细胞周期的抑制性效应来源于肿瘤抑制基因如*p53*，Rb_1和另外一类称为细胞周期素依赖性激酶阻抑物的复合物。

（二）分化和细胞死亡

肿瘤抑制基因发挥作用的另一方式是通过诱导细胞分化从而限制其增殖能力。通过这种方式，使终末细胞的有丝分裂不如未分化细胞频繁。除了抑制肿瘤形成，肿瘤抑制基因在生物体发展的过程中还要发挥作用。最后肿瘤抑制基因能通过诱导突变的细胞发生凋亡而使其死亡。

（三）DNA修复

现在已有一些初步的证据表明肿瘤抑制基因对DNA修复机制具有直接的刺激作用。是通过对此类肿瘤相关基因的典型代表*p53*的研究很好证实了肿瘤抑制基因通过不同方式影响癌症发生。

三、*p53*

*p53*被认为是最重要的肿瘤相关基因。该肿瘤

抑制基因定位于17号染色体p臂13.1处，被认为与遗传性和散发性癌均有关。该基因有10个功能性外显子，编码一段长2.2～2.5kB的mRNA。它在进化过程中的保守性提示了该基因的重要性。例如，鼠和人蛋白具有80%的一致性。该基因表达于所有细胞，但在胸腺、脾、睾丸和卵巢中mRNA水平最高。在大约50%（包括口腔癌在内）的癌中发现有*p*53的突变。*p*53作为肿瘤抑制基因发挥作用，因为它阻止用癌基因转化的细胞和动物形成肿瘤。通过基因敲掉技术使两个*p*53等位基因均失活的转基因小鼠在出生时是正常的，但到了6～9月龄，这些小鼠100%会发生一系列的癌。肿瘤抑制基因的关键特征，即通过染色体的丢失或DNA重排，可见于染色体17p上的*p*53位点。在分子流行病学背景下进行的*p*53基因的研究对我们了解癌的形成机制具有重要意义。

*p*53蛋白含有393个氨基酸。蛋白的5个片段在进化过程中具有高度的保守性，并且大多数DNA突变发现位于这些保守区中的四个。与*p*53相关的DNA结合区域也在图中指示。通常*p*53基因的突变涉及单个碱基的变化。它们将干扰*p*53的转录活性，因为DNA结合被损害。这会间接影响受*p*53影响的其他基因。

*p*53基因受到突变影响的癌包括结肠、肺、脑、乳腺和卵巢癌，黑色素瘤，慢性骨髓样白血病及口腔癌。观察见到，缺陷导致75%～80%的病例两个等位基因的丢失，一个通常为缺失，另一个为错义点突变。后者导致一个异常蛋白的产生。干扰*p*53基因的另一途径是通过外源性病毒抗原或细胞癌基因与正常的*p*53蛋白结合。*p*53通过上述的三种机制在抑制肿瘤的发展中发挥了关键作用：①细胞周期检查点的控制；②诱导凋亡；③激活DNA修复机制。

（一）细胞周期

随着细胞暴露给DNA破坏剂，如放射线或某种化学物质，*p*53蛋白的水平会极大地增高。*p*53编码的53kD的蛋白是一个转录因子，能在DNA水平调节许多基因。*p*53在G_1期阻断细胞周期的进程。这就允许DNA修复发生在进入S期以前。*p*53的细胞周期效应保证受损的DNA不进行复制，故该基因被称为“基因组卫士”。

突变型*p*53改变了生长调节蛋白，并能使正常（野生型）*p*53蛋白失活。此种现象被称为“显阴性作用”，因为如果突变蛋白阻抑了剩余的正常等位基因的产物，一个或两个肿瘤抑制因子位点的失活能产生似乎是显性的效应。

（二）细胞凋亡

细胞死亡可通过多种方式发生。坏死是其中一种形式，其特征是需要有一个外界偶然性因素如严重的损伤引发，这种方式与退化和炎性反应有关，邻近组织或细胞可被破坏，最终细胞残留物被吞噬细胞清除。与之相对，凋亡是一种发生于正常组织，在遗传性因素的相互作用下的细胞自杀并产生非炎症性的细胞死亡。在DNA水平，可见发生于DNA的核小体内的退化，这是因为细胞发生凋亡的早期，一些酶被激活，如核酸内切酶被激活，使DNA链在核小体的连接处被切断，产生若干大小不一的寡核苷酸片段，在琼脂糖凝胶电泳图谱上呈阶梯状区带形式迁移（由约185个碱基对的不同倍数构成）。凋亡又常被称为程序性细胞死亡，但一些研究者认为程序性细胞死亡不一定是细胞凋亡，因为在包括发育在内的许多生理过程的正常进程中，一些细胞经历有限的生活期，也可被认为是程序性的，但这些细胞的死亡不是通过凋亡。程序性死亡早期，无内切酶活化现象，因而无阶梯状DNA电泳图谱；编程性细胞死亡有溶酶体的增加。但二者都不同于细胞坏死，即不伴有炎性反应和细胞崩溃及内容物的释放；都是有基因指导的细胞自发消亡，具有明确的生物学功能。但目前文献中两个名词交叉使用，可视为同义词。

在分子水平，凋亡需要有许多基因的作用。了解得最清楚的是那些源于美丽铜四线虫（nematode caenorhabditis elegans）。就人类而言，研究者对两种基因按其对凋亡的效应进行了很好的特征化。*bcl*-2，属于多基因家族，抑制凋亡，即它保护细胞不发生死亡。暴露于激活的*bcl*-2基因的淋巴细胞发生染色体14:18转位，最终变为恶性，因为发生于这些细胞的自发性突变不能（通过细胞即将死亡）被遏制反被聚集。*p*53基因的作用相反，它能诱导受损的细胞发生凋亡，这样就清除了使肿瘤形成的潜在区域。尽管已知*p*53能刺激*bax*基因的合成，而*bax*基因能与*bcl*-2结合并阻断*bcl*-2的作用，但*p*53诱导细胞凋亡的机制仍需进一步明确。

化疗剂损伤的细胞将刺激 *p*53 的产生并由此而发生凋亡。该抗肿瘤效应可解释为什么具有野生型的 *p*53 基因的癌症对治疗的反应更好。在另一方面，突变的基因不能通过这种方式起作用，并且化疗产生的对癌细胞的损伤将在那些未被化疗剂疗直接杀死的细胞中积聚起来，这些细胞将接着形成一个新的、恶性程度更高的、对治疗具有抵抗性的肿瘤细胞的克隆，*p*53 可成为一个有用的预后标志。

（三）DNA 修复

*GADD*45 是一个广泛存在的哺乳动物的基因。该基因由 DNA 损伤所诱导，也可被 *p*53 激活。其作用尚未完全明确，但它似乎对细胞周期起阻抑效应。有趣的是，它刺激 DNA 切除修复。这样，在遗传毒理作用下 *p*53 的激活能激活 DNA 修复通路，而其中一条与 *gadd*45 相关。

四、口腔癌与肿瘤抑制基因

如上所述，肿瘤抑制基因（TSGs）或抗癌基因提供有效的负性调节控制，在肿瘤形成过程中这种作用因染色体改变而丧失。多种肿瘤抑制基因的功能性丧失被认为是导致恶性肿瘤发生的主要事件。癌基因通过两个基因拷贝中的一个突变来作用于细胞使其发生变化，与癌基因不同，肿瘤抑制基因通常以“二次打击”的方式使两个基因拷贝点突变、缺失或重组而失活。因此，口腔角质细胞的恶性转化即肿瘤抑制基因功能的丧失这一重要事件难于完成。这可部分解释成年人实体性肿瘤如口腔癌的形成所需的时间较长。到目前，只有三种基因——*p*53，*doc*-1 和凝血酶反应素 1 在恶性口腔角质细胞中表现出肿瘤抑制基因的活性。

（一）*p*53

现在不仅证明 *p*53 功能在口腔肿瘤中失活，而且发现在口腔癌细胞株和动物模型诱导的口腔肿瘤中的 *p*53 功能的恢复导致恶性表型的回复，由此使口腔癌的发生逆转。

应该注意到，*p*53 已被显示与人类乳头瘤病毒（HPV）的癌基因蛋白 E6 相互作用，这就使 *p*53 蛋白通过泛肽介导的蛋白质水解系统迅速降解。类似的相互作用见于 HPV E7 蛋白和 pRB 之间，该作用干扰 E_2F 转录因子家族的活性调节，该现象对受累细胞的增殖方式具有复杂的后果。HPV 感染与颈部癌之间的联系既有流行病学又有实验室证据，HPV 现在可被认为是颈部癌的病因学的原因。口腔癌的发生也涉及相似的机制。

吸烟和烟草认为与头颈部鳞状细胞癌（SCC）中的 *p*53 基因的突变有关。通过免疫组织化学染色发现，在来自重度吸烟和饮酒患者的口腔肿瘤中有 *p*53 蛋白表达。这些作者提出 *p*53 基因的改变可能是口腔癌遗传性损害的靶位之一。近来已用聚合酶链反应来显示烟草和酒精和头颈部鳞状细胞癌患者 *p*53 突变的高频率之间的关系。81 个吸烟者中有 38 个具有 *p*53 突变，而在 21 个非吸烟者中只有 3 个具有 *p*53 突变，最常见的突变是 GC 到 TA 和 GC 到 AT。这些颠换在肺癌中也是最常见的，已被认为是香烟中的有机突变诱导剂成分如多环芳香烃苯丙吡啶造成的。相反，近来也有研究显示 *p*53 蛋白表达增加和烟草性吸烟及酒精摄入之间没有关系：9 个非吸烟者中的 5 个显示 *p*53 的改变，14 个重度吸烟者中的 9 个显示 *p*53 的改变。

（二）*doc*-1

利用金黄地鼠口腔癌模型，已克隆到了一种新的口腔肿瘤抑制基因，称为 *doc*-1“在口腔癌中缺失-1”。该基因在口腔角质细胞中的突变导致表达和蛋白产量的减少。*doc*-1 在恶性口腔角质细胞中的再表达导致许多恶性表型回复至正常，这样就使 *doc*-1 转染的口腔癌细胞看上去和在行为上与其正常对应物相似。*doc*-1 在正常口腔角质细胞生物学中的准确功能目前尚不清楚。可是，通过基因库序列研究，已将金黄地鼠 *doc*-1 基因与用肿瘤坏死因子 α（TNF-α）在正常鼠科的成纤维细胞中诱导的基因产物相匹配，由此建立起肿瘤杀伤细胞因子与肿瘤抑制基因之间的联系，并提示 *doc*-1 是 TNF-α 生物性作用如凋亡的下游介导物，现在正在进行有关研究以验证该假说。

（三）凝血酶反应素 1

来自 Noel Bouck 和 Peter Polverini 实验室的一系列杰出的研究将肿瘤诱导的血管生成的抑制与凝血酶反应素 1（TSP_1）联系在一起。凝血酶反应素是一种位于人血小板 α 颗粒中的主要糖蛋白，它在凝血酶激活时分泌，并在钙的存在下与血小板膜结合，可与纤维蛋白原形成复合物。Moroco 等用金黄地鼠颊囊口腔癌模型显示在口腔癌发生的过程中血管生成的控制丧失。在恶性角质细胞中这种血

管生成的表型调节的丧失与某种条件下血管中层（肌肉层）中 TSP_1 的减少相互关联。

五、口腔生长抑制因子和信号转导通路

由于癌基因的激活导致了促进生长的通路，肿瘤抑制基因的失活削弱了生长抑制通路。这些反应能在生长抑制信号转导通路的任何水平发生。有几个细胞外配体是口腔角质细胞生长的抑制因子。TNF-α 和转化生长因子 β（TGF-β）可能在口腔上皮细胞生物学中提供重要的生长抑制信号。TNF-α，单独或与 γ-干扰素一起，已被证明能阻止恶性口腔角质细胞增殖。TGF-β 是一个角质细胞增殖的抑制因子，其活性有部分归因于一个有名的肿瘤抑制基因，即视网膜母细胞瘤易感性基因（Rb）。尽管在其他肿瘤中，已将 TNF-α 和 TGF-β 与肿瘤抑制基因通路相联系，但它们在口腔癌发生中的重要意义仅仅限于推测。

细胞表面分子在阻止口腔角质细胞增殖中也可能很重要。E-钙依赖性粘附分子，一种与侵袭和转移均有关的具有细胞间粘附作用的分子，在口腔癌中下调。在结肠癌中缺失（DCC）是一个 N-CAM 分子，是一种重要的细胞接触抑制因子，它在口腔癌的发展过程中突变。

生长抑制因子细胞内信使包括结肠腺瘤性息肉病基因（APC），此基因是一种类 G 蛋白的蛋白。常在某种家族性直结肠癌中突变。近来的证据提示 APC 基因在口腔癌前损害中可能被改变。

转录因子 Rb，为另一有名的肿瘤抑制基因，已被显示在一小部分口腔肿瘤中具有降低的表达，但在口腔癌细胞中仍表现肿瘤抑制因子的任何活性。

视黄醇酸受体（RAR-β）在头颈部癌中下调。视黄醇酸目前正被研究用来预防和回复口腔癌前损害。

第四节 DNA 修复基因

DNA 的复制和细胞蛋白的产生需要经过多种多样、复杂的、精密的分子过程。DNA 的破坏主要由外界环境因素如紫外线、电离辐射及化合物造成。DNA 常规处理过程中会有规则地发生一些错误，需要一组酶来监督和修复这些错误，这就是 1994 年发现的，第三组特殊的与肿瘤形成有关的基因产物的功能。这些癌症相关基因的显著特征是通过生物模型如 E.*coli* 大肠杆菌和酵母菌 Sacharomyces cerevisiae 啤酒酵母发现的。

一、修复的生物学

DNA 修复有两条主要的通路：错配修复和核苷酸剪切修复。错配修复是二者中较为简单的，在原核生物和真核生物涉及 3 个基因。在大肠杆菌中基因是 mut_S，mut_L，mut_H，在人相应为 hMS_{H2}（mut_S），hML_{H1} 和 hPM_{S1}（mut_L）。错配修复与 DNA 拷贝引起的错误有关。它作用于单个碱基错配和错位的一段碱基形成的袢，这些情况可见于发生于重复区域（如微卫星）被复制时。人的错配修复基因的突变与散发的结肠癌和遗传性非息肉性结肠癌（HNPCC）有关。

核苷酸切除修复通路更复杂，在真核生物涉及 12 个基因产物，在原核生物涉及的基因产物略少于真核生物。切除修复不能有效地处置在错配修复中提及的不连续的缺陷，但与由化合物和射线等因素引起的更大范围的 DNA 缺陷有关。剪切修复缺陷引起的典型人类疾病是遗传性疾病——着色性干皮病。

修复酶还有其他两个特征值得注意。DNA 切除修复通路与转录通路有重叠，因为与修复有关的一些基因也具有转录因子的性质。这样，不同类型蛋白的相互作用可解释这些基因突变出现时引起的不同的临床表型。体外研究已表明 DNA 错配修复酶缺陷的细胞对抗癌药物如烷化剂的杀伤具有更强的抵抗力。其机制尚未明确，但观察所得将对药物耐受的另一途径作出解释并提供一种方法，通过它可克服耐受性。《科学杂志》已注意到 DNA 修复酶的生物学特征，并将 1994“年度分子”赠予这类复合物（1993 年的年度分子是 *p*53）。

二、DNA 修复与癌

在癌的形成中 DNA 修复发挥了重要作用，其证据来源于以下观察所见：①许多少见的人类遗传性疾病与增高的对癌的易感性和射线敏感性有关。②体外用源于这些遗传性疾病的细胞株所作的研究

显示它们具有染色体不稳定性和对一系列DNA破坏剂的增高的敏感性。③通过诱导一个剪切修复基因突变产生的转基因鼠在生命早期就死亡，并证明它具有非整倍性和$p53$蛋白的增高（即对DNA损伤的反应）。④在结肠癌组织中发现微卫星不稳定性（散发性癌和遗传性非息肉病结肠癌均是）。

三种常染色体隐性遗传性疾病，着色性干皮病、运动失调性毛细管扩张症、范可尼贫血，均显示与DNA修复缺陷一致的变化。这些综合征的相同特征包括：皮肤异常，染色体不稳定性，对紫外线或电离辐射的过度敏感，和对一系列的恶性肿瘤的易感性增高。可是，直到将相关基因克隆和特征化，关于这类疾病的某些发现一直是令人迷惑的，因为它们并未提示具有DNA修复的缺陷。三者中，与剪切修复有关的缺陷性DNA修复来说，着色性干皮病最具特征性。这种异常产生了多发性皮肤癌的特征。着色性干皮病基因作为一个转录因子起作用，这可解释这一疾病的广泛的临床表现。运动失调性毛细管扩张症少见（发病率为1/40000～1/100000），具有两个主要的特征：运动失调症（与小脑退化有关）和皮肤与结膜毛细管扩张。最近通过定位克隆识别了运动失调性毛细管扩张症基因。该基因被称为*ATM*（ataxia telangiectasia mutated）。运动失调性毛细管扩张症的其他表现包括生长延缓、免疫缺陷、易患白血病、淋巴瘤、乳腺癌和对电离辐射敏感。该基因与细胞周期调节有关的重要蛋白具有同源性这一特征可解释其广泛的临床表现。与DNA修复有关的第四种综合征是Bloom综合征，它与几种出生前后的生长缺陷、面部红斑和免疫缺陷有关。患Bloom综合征的个体具有发生多种恶性肿瘤的高危性并易发生染色体断裂。可是，将Bloom综合征归于DNA修复缺陷一类可能不太合适，因为受累个体通常并不显示对紫外线和X线的过度敏感性。Bloom综合征基因（*BLM*）是在1995年克隆的，在将其与大肠杆菌中的一个基因家族作同源性比较的基础上，*BLM*被认为是一种DNA解链酶，这样，该基因的缺陷对DNA复制的干扰较对修复的干扰更大。目前尚需对*BLM*进行进一步研究。

在分子水平，1993年的发现就提示遗传性非息肉性结肠癌（HNPCC）与DNA错配修复基因缺陷有关。当时观察到肿瘤组织中的微卫星是不稳定的，即是说，与存在于同一个体正常组织中的等位基因相比，微卫星中有其他的不同大小的等位基因。同年，hMS_{H2}基因克隆成功。该基因与DNA错配修复有关。1994年，三个具有类似功能的基因被分离——hML_{H1}，hPM_{S1}，hPM_{S2}。DNA的同样变化可见于约15%的散发性结肠癌。这些基因在癌形成中的确切作用尚待明确。就现实意义而言，DNA突变的发现提供了可检测危险家族成员的一种方法。

至目前为止，有关DNA修复基因与口腔癌及口腔其他疾病的研究都鲜见报道。相信在不久的将来，会有研究者涉及此领域。

第五节　人类口腔癌的细胞遗传学

一、在癌发生过程中的调节通路的改变

癌发生过程中，信号转导通路内的控制正常细胞生理的遗传性环境发生了量或质的变化。现在已较清楚地认识了癌的遗传学基础。在正常情形下，这些被严密调控的兴奋和抑制通路调节着口腔角质细胞的生物学。这些受控的主要细胞功能包括细胞分裂、分化、衰老和粘附。尽管口腔角质细胞内的细胞通路多种多样，它们均包含了同样的基本成分：细胞外配体，如生长因子，与细胞表面受体结合。该受体-配体复合物产生刺激性或抑制性信号，再通过第二信使产生信号传导。这些信号或直接改变细胞功能，或刺激基因的转录使其编码的蛋白的效应改变（图11-3-1）。

正常细胞的生理活动是由兴奋和抑制性通路控制的，它使细胞对细胞内和细胞外刺激作出反应。细胞外配体有生长因子、基质蛋白、粘附分子等，与细胞表面受体结合。这些受体引发生物化学过程，导致细胞内的结构或生理的变化。通常第二信使会通过转录因子引发基因表达的改变。基因表达在由细胞DNA编码的蛋白产生时达到顶点。DNA被转录为信使RNA（mRNA），它被转运出细胞核进入细胞浆然后被翻译成蛋白。该编码蛋白可以是一种生长因子、受体、细胞内信使、转录因子、结构蛋白等等，它们对于细胞对信号作出反应是必需的。



图 11-3-1 癌发生过程中的调节通路的改变

癌症是兴奋性和抑制性细胞通路变化累积所致。可发生于这些通路的任何水平。经估计，将正常细胞转化为相应的恶性细胞需要 3～6 个体细胞突变。由于细胞积聚这些改变或突变，使其功能上不再须依赖周围由正常口腔角质细胞构成的口腔上皮。被这些调节通路严密控制的正常细胞的功能被转化为肿瘤细胞，从而增强了细胞的增殖，刺激新的血管形成，并通过局部浸润或转移至远处生长。癌发生的组织学进展过程被认为是对这些变化的积聚的反映。

二、由失调的基因表达引起的调节蛋白功能的改变

在口腔癌的发生中，细胞兴奋性和抑制性通路的改变在来源上是遗传性的。由这些通路控制的细胞功能大部分由蛋白功能支配。当提到"癌基因"时，通常是指编码这些蛋白的 DNA，如前所讨论过的，这些蛋白可以是细胞外配体、受体、细胞内信使或转录因子。DNA 内所含的密码是通过信使 RNA（mRNA）从细胞核带入细胞浆的，并在细胞浆中被翻译成一系列功能的蛋白。

由某些物质如烟草中的化学致癌物引起基因的损害能导致无症状（主要的），致命的，或可遗传的变化。对口腔癌的发展重要的是编码信号传导通路蛋白的基因的 DNA 发生可遗传的变化。受累口腔角质细胞的后代携带这些变化，导致 mRNA 转录和蛋白产物翻译（还有功能）中数量或质量的变化。遗传了这一突变的细胞就获取了较其未受累的邻近细胞更大的生长优势。

三、导致基因表达失调的细胞遗传学改变

在 1914 年，Boveri 通过对肿瘤细胞染色体的研究提出，染色体的改变导致正常向恶性增殖的转变。通过产生在染色体的短臂（p）和长臂（q）上的带型表现，可在光镜下识别这些结构性的变化。随着分子生物学的进展，这些总的结构的改变被发现导致基因表达的失调。遗传性改变以点突变，扩增，重组和缺失的形式发生。

点突变，可能是癌发生中最常见的突变，对口腔癌的发展尤其重要。单个碱基的变化能导致基因产物的活性过度或失活。例子有 *K-ras* 和 *p53*。尽管点突变不会导致肿瘤细胞染色体 DNA 中的任何重大的结构性的变化，但扩增、重组、缺失可能与染色体形态学的明显改变有关联。

在口腔癌细胞染色体 DNA 中的许多重大的结构性变化导致基因活性的丧失尽管在正常口腔角质细胞中很少，扩增和重组可见于恶性口腔角质细胞的染色体 3q，5p，7p，8q 和 11q13 上。两种类型的突变都影响兴奋性通路的基因；重组也能失活抑制性通路的基因。

短期培养的肿瘤的角质细胞已被许多学者描述过。所有的角质细胞都是复杂的，具有很大的异质性。尽管如此，有一些基因组区域被涉及似乎并非是随机的，包括有染色体 9，13，18 和 Y 的复发性丢失；染色体 3p，7q，8p，11q，17p 臂和所有近端点着丝粒染色体的短臂上的缺失；染色体断裂点通常见于染色体 1，3，8，14，15，的着丝点区域和在 1p22，11q13，19p13 的带内。由于图谱分析细胞癌基因 *bcl*-2，*int*-2，*hst*-1 在 11q13 上，而 *n-ras* 在 1p22，这就提示细胞遗传学机制领先于定位于这些带内的癌基因的激活而发生。

约有 2/3 头颈部癌细胞中含有定位于染色体 9p21-22 上的一个缺失区域，它出现于异常增生和原位癌损害中，这就提示该区域内的一个基因在口

腔癌发生的早期就被敲掉。最初从黑色素瘤中分离到的肿瘤抑制基因（TSG）-p16（MTS_1 或 $CDKN_2$）也在该区发现并且可能被证实为是一个在口腔癌发生中的重要的细胞周期抑制因子。染色体区域 3p 和 13q 也包含有经常缺失的区域并可能在该区发现新的口腔癌发生的肿瘤抑制基因。

口腔癌细胞中的遗传性损害可被分为两类：显性变化，最常发生于原癌基因但也发生于某种 TSGs，导致功能的获取；隐性变化，突变最常发生于生长抑制通路基因或常见于肿瘤抑制基因，引起功能的丧失。细胞遗传学分析，或染色体 DNA 结构的研究，通常用来识别和解释在肿瘤发展过程中基因表达的重要改变。

（曾 昕 陈谦明）

第四章　口腔疾病的基因治疗

自美国NIH在1989年批准第一项人类基因治疗计划后，不少的人类基因治疗计划投入到了实际应用之中，而更多的治疗计划则在实验室积极的研究之中，期望在不久的将来投入到实际应用之中。可以说，基因治疗已成为治疗和预防人类疾病的一条新途径。

所谓基因治疗是指以正常和野生型的基因插入靶细胞的染色质基因组中，以替代置换致病或变异基因，从而恢复细胞应有的表型的一种治疗方法。基因治疗涉及目的基因、靶细胞、将目的基因引入靶细胞的转基因方法，以及对目的基因的表达调控等多方面的工作。虽然简单说起来基因治疗即是通过介质将大量的基因导入体细胞以产生期望的治疗效果的过程，但在实际操作中的过程是十分复杂、艰难的。基因必须首先克隆、包装、转化进入期待的组织类型之中。此外，转入组织细胞的基因还必须能被诱导出所需要的功能性蛋白质。

第一节　基因治疗的基本流程

（一）确定目的基因

首先确定目的基因在染色体上的定位并将之克隆；弄清目的基因的生物学特性后，选择适宜大小的活性片段应用于基因治疗。

（二）重组载体

通过体外或体内的DNA重组技术将目的基因活性片段重组于表达载体之中，然后采用限制性内切酶酶切、点杂交、Southern点杂交等方法鉴定重组载体的生物学活性。

（三）筛选

通过物理、化学或生物的方法将携带目的基因的表达载体导入培养的靶细胞，经过一段时间的培养后，使目的蛋白充分表达，然后通过northern杂交，western杂交，ELISA，RIA，免疫沉淀等方法检测暂时性表达产物，并通过载体上的选择标记基因如tk基因或neo基因选择出稳定的高表达株，并加以扩增、提取、纯化。

（四）导入

根据基因治疗目的、载体的特性等选择便宜的基因转导方法与转导途径将重组载体导入细胞或组织器官。

（五）疗效观察

载体导入靶细胞或组织器官后，要显示出疗效，尚需经过一段诱导的时间，此阶段长短不一。因此医患双方都应有足够的心理准备并密切观察可能出现的副作用如发热、局部的炎症反应等，并及时地对症处理。

第二节　转基因体系

任何途径的基因治疗都涉及到采用何种方法将外源性基因片段引入细胞的方法问题，此即所谓的转基因体系。所有的转基因的方法（表11-4-1）从广义上来说都可以分为病毒与非病毒性两类。后者还可细分为物理、化学方法等。

病毒性转基因体系被认为在人类基因治疗计划中最具有应用前景。尽管几种基于病毒的转基因体系已成功地被应用于转移遗传物质进入细胞或器官，但任何病毒都不可能不经修饰即可直接应用于基因治疗。总的来看，现在对病毒转基因体系的研究仍处于早期阶段。而且还没有找到一种对大多数细胞类型的基因治疗都具有最高效率的转移体系；此外，如何加强这些载体中的插入子表达也是研究的重点。至今，还没有研究者提出最佳的适用于口腔上皮性疾病如鳞状细胞癌基因治疗的转基因体系。

一、逆转录病毒

逆转录病毒是目前体外研究中最有效而且常用的病毒载体。逆转录病毒是一种RNA病毒，通过人工修饰使之失去结构基因*env*基因，使之不能复制形成新的、具有毒力的野生型病毒。当构建重组逆转录病毒时，需要包装细胞（又称生产细胞）的辅助以产生全部结构蛋白。在包装过程中，通过选择

系统的作用，保证只有带有外源性基因的逆转录病毒DNA被包装进新的重组病毒颗粒中。包装细胞将重组的新病毒分泌到培养液中，将其收集起来便可用于基因转移。在应用中，可能根据不同的靶细胞，选择不同的包装细胞，以提高对靶细胞的转移率。用逆转录病毒转基因时，外源基因整合率很高，而且外源DNA与宿主DNA的相互干扰较小，有利于表达调控，但由于逆转录病毒只能感染有丝分裂的细胞，不能感染静止细胞，因此，使其用于体内基因转移受到限制，而仅用于体外研究之中。

表11-4-1　传递基因进入细胞方法

载体大小	优　点	缺　点
逆转录病毒，10kB	整合性 转导需要细胞分裂	低转导效率 需要包装细胞株 没有明确的靶细胞 竞争性复制 插入片段9～12kB 转导需要细胞分裂
腺病毒　35kB	高的转导活性 感染细胞类型多 感染不需要细胞分裂	无整合 需要包装细胞株 安全性/毒性/免疫源性 竞争性复制 没有明确的靶细胞 插入片段4～5kB
腺相关病毒　5kB	整合性（?） 无病毒基因 感染不需要细胞分裂	无明确的靶细胞 需要包装细胞株 安全性问题 插入片段，5kB
单纯疱疹病毒　152kB	嗜神经性 大插入片段，40～50kB 潜伏表达	无明确的靶细胞 需要包装细胞株 毒性
牛痘病毒　187kB	大插入片段，25kB	免疫原性 毒性和安全性问题 效率（?） 无明确靶细胞
Avipox病毒　260kB	感染不需要细胞分裂 大插入片段，4kB	免疫原性 毒性和安全性问题 效率（?） 无明确靶细胞
杆状病毒　80～230kB	蛋白表达水平高 肝导向基因转导（?）	免疫原性 毒性和安全性 效率 无明确的靶细胞
脂质体	完全系合成物 对核酸的大小和种类没有限制	无明确靶细胞 效率低
机械性应用	对核酸的大小无限制	无明确靶细胞 可能需要外科手术操作 效率低
蛋白质/DNA复合物	对核酸的大小和种类没有限制 细胞特异定向	无整合 完全性和毒性问题 体内效率低 免疫原性

对逆转录病毒转基因体系的研究开始于莫氏鼠白血病病毒（moloney murine leukaemia virus，MoMLV）。这种病毒能够导致鼠类的恶性淋巴瘤和白血病，但通常认为对灵长类动物是非致病性的。这种病毒RNA基因组很小，由三个开放阅读框架*gag*，*pol*，*env*及包装序列组成。包装序列的两翼是一段长末端重复片段（LTR）。LTR是下游基因的启动子，并有利于病毒整合进入感染细胞的染色体。

为了更好地应用于基因治疗，许多研究者都对MoMLV基因组进行了各种修饰。这些修饰工作涉及到应用适合于靶细胞的基因及相应的启动子取代*gag*，*pol*及*env*基因，没有了这三组基因，病毒不能复制，但能够被特殊的细胞系所表达，并允许

修饰病毒复制。对病毒株的各种修饰的目的在于造成病毒基因组的人工缺失及其他的改变，以减少该载体在细胞内重新组合并形成原有的具有传染性的逆转录病毒的可能性。

目前使用最多的逆转录病毒转基因体系是 LNL_6，一种 MoMLV 的修饰衍化体，另一种逆转录病毒载体的类型是所谓的双拷贝型。在此型载体中，目标基因被克隆到病毒的 3' LTR 端，因此，当病毒整合到靶细胞时，使用 tRNA *pol* Ⅲ为启动子并产生两个拷贝，其结果是他们在被感染的细胞中表达大量的 RNA。数据表明，插入基因片段可以产生多达总量 5% 的 RNA，此生产量，已能成功进行抗病毒反义转录。

从现在的资料看，还没有将逆转录病毒应用于将遗传物质转移进入口腔粘膜上皮细胞的研究。但已有研究显示，体外培养的角朊细胞能够被逆转录病毒所转染。然而，当采用更多的被修饰过的病毒进行转染时，成功率却不足 5%。这些研究实际上说明修饰越多的病毒，转染能力越弱。

使用任何载体作为基因治疗的转基因体系时，都涉及到载体的安全性问题。采用转录病毒为载体时病毒的 LTR 可能会带来副作用，因为此基因片段可以促进邻近的上皮细胞的基因表达。另外的问题是靶细胞基因的干扰。已有研究者对逆转录病毒的安全问题进行了讨论并进行了危险度计算。

二、腺病毒和腺相关病毒

腺病毒属 DNA 病毒，能自然地感染人类粘膜上皮，因此，被认为是转移遗传物质进人这些组织的理想载体。用于基因治疗的此类病毒缺乏 E_1 和 E_3 基因，不能编码完整的结构蛋白，不能自主复制，必须在能编码 E_1 表达产物的 293 细胞中培养生长。相对于逆转录病毒等转移体系而言，腺病毒基因组包容量更大、提供的克隆位点更多，能应用于较大 DNA 片段的基因转移；此外，它能感染非复制期细胞，并使细胞的核内体失去完整性，直接将 DNA 转移进入到细胞浆之中，因此可用于体内基因转移。而且，它对某些类型的细胞具有特殊的亲和力，有利于特异性局部基因治疗。

Rosenfeld 等已使用腺病毒载体转移 α-1 抗胰蛋白酶（antitrypsin）转移到鼠呼吸粘膜。这种方法对于治疗囊性纤维症具有潜在价值。因此，已有人类治疗试验获批准。另外的研究也显示，腺病毒通过静脉注射后也能将功能性基因转移到骨骼肌和心脏。

对角朊细胞的研究发现，当将腺病毒载体皮下注射时，真皮和表皮细胞中都可以发现有其基因的表达，包括角朊细胞，皮脂腺，平滑肌细胞，成纤维细胞，脂肪细胞等。然而，在注射区域内又出现了组织巨噬细胞，这有可能在一定程度上限制这类病毒作为体内基因转移体系。另外，由于此类病毒存在体内复制形成野生病毒的危险，故其应用前景尚在探索中。

腺相关病毒（AAV）广泛存在于人群中，但是非致病性的。并整合在 19 号染色体特异的、非要害性（non-essential）的位点上。病毒基因组非常小，只具有两个开放阅读框架，*rep* 和 *cep*，以及另一基本序列 *lip*，基因组具有三个启动子，p5，p19，p40，侧翼系重复序列。由于其基因组小的缘故，它在细胞内复制前需要辅助病毒。AAV 能感染大多数靶细胞并将遗传信息带入这些细胞，而且也不需要这些细胞处于复制期。

Chatterjee 等采用 AAV 将 HIV 的反义序列转移进入细胞，使细胞获得了抵抗 HIV 的能力。AAV 的另一重要特性在于它的一段基因 *rep* 具有内源性抗肿瘤的效果。因此，未修饰的 AAV 能抑制由乳头状瘤病毒导致的细胞转化，抑制单纯疱疹病毒的致突变性，增加细胞分化及降低人类子宫癌细胞在鼠体内的成瘤性。因此，这些效果可以用任何抗肿瘤基因协同（synergistically），使 AAV 成为能特别应用于肿瘤如口腔癌治疗的载体。

三、单纯疱疹病毒

单纯疱疹病毒能感染其天然栖身地，并可以在实验室内产生较高的滴度。与逆转录病毒不同的是，它能感染非复制期的细胞。因此，Ⅰ型单纯疱疹病毒可能会是转移遗传物质进入口腔粘膜细胞的最好的载体。然而，单纯疱疹病毒却是人类的致病因子。在它能被采用为载体前，有许多必要的修饰工作是必须进行的。此病毒基因组大而复杂，但有几个克隆位点已被研究得较为清楚，而且，在其活

性不受影响的前提下，许多病毒DNA片段可以被切去，此特性允许插入几个kB的遗传材料，甚至较其它的载体插入的片段大得多。

Ho和Mocarski显示，用胸腺嘧啶激酶（thymidine kinase）取代病毒基因，并采用疱疹立即-早期启动子（herpes immediae-early）为调控因子，Ⅰ型HSV能将半乳糖苷酶（galactosidase）基因携带进入上皮，并获得较高的表达水平。上皮内β-半乳糖苷酶的表达在注射后4小时开始出现，并在此后的3天内持续升高。

目前，以HSV-1为基础的载体被试用于转移基因进入脑组织治疗神经系统疾病，这是很合理的，因为HSV具有启动子，它是病毒的潜伏相关基因。当病毒潜伏于神经组织时，此启动子是活动的。然而，多数情况下，HSV并不栖身于上皮细胞内。假如基因治疗的目的是为了杀死上皮性肿瘤细胞，那么不能够在上皮中持续存在将不会是缺点，因为它对正常上皮细胞的干扰将会是较轻的。但对于需要病毒载体持续存在的治疗方案，其他载体可能会比HSV-1为优。

四、牛痘病毒

牛痘病毒已多年被用作疫苗预防天花。此病毒基因组较大，并可以含有大量的不同的插入基因。从特性上来说，牛痘病毒能够被改造后应用于基因治疗，并已有体内研究的报道证实皮下注射重组的牛痘病毒在皮肤上产生了表达，同时在肝、脾、肾、肺中也发现了其表达的迹象。这提示尽管是局部应用，此病毒载体也缺乏组织特异性。目前对此病毒的研究仍是将其应用于发展新疫苗。

五、非病毒性基因转导方法

以定位于表皮的裸DNA转导方法包括：皮内注射、使用高频振动纤维的针刺介导的基因转移、颗粒轰击转移（基因枪），此方法涉及用DAN包裹惰性金或钨，然后利用高压将其转移到皮肤一定的深度。此外，局部使用的用阳离子脂质体形成复合体的DNA在定位于表皮的表达中是有效的。

直接裸DNA基因转移：角朊细胞吸收裸DNA的机制不清楚，尽管此现象可能与半固定膜吸收有关。有证据显示质粒DNA不整合进入细胞基因组，而是处于非复制性的环状附加体（episomal）形式。

第三节　启　动　子

单纯的一组基因在细胞中并不能保证一定能表达。基因必须位于此细胞中处于活跃状态的启动子的附近。启动子即是指DNA链上一段指导RNA聚合酶结合并起始mRNA合成的DNA序列。选用或设计适当的强启动子能使外源性基因在转基因细胞中高效表达。

启动子应满足一些基本要求，第一，组织特异性。治疗性的病毒载体如果不是感染靶细胞，克隆的目标基因不产生表达；第二，活性水平。因为不同的启动子在不同细胞类型中的表达程度具有差异；第三，表达持续性。对此目前了解最少，一些启动子仅仅处于活跃状态很短一段时间。例如在一个中枢神经系统的研究中，使用从MoMLV衍生的LTR作为启动子产生了较组织特异性启动子更高的表达水平，但是，LTR在14天后即关闭，相反，组织特异性启动子活性却保持达到了30天。

对一些细胞来说，细胞特异性启动子是能够得到的。在不同的成熟阶段的上皮细胞，有不同的细胞角蛋白基因表达，调控这些基因表达的启动子或许是引导外源性基因于上皮组织表达的良好启动子。

在含有HPV的口腔癌中，HPV基因组上游的调节区域（URR）是一个潜在的特异启动子。许多作用于URR的细胞因子导致位于下游的基因的表达。这类细胞因子在宫颈癌细胞中现已基本明确，或许在口腔癌中也是相同的。在携带乳头状瘤病毒DNA的细胞中，病毒的E_2蛋白质能粘附于URR并且激活或抑制启动子，这取决于其他的细胞因子。然而，在HPV整合的肿瘤中，整合常常缩短E_2基因，使基因产物也缩短，抑制启动子的功能丧失，并且仅仅是增强启动子的活性。已明确，URR负责增强E_2功能的区域非常小，仅仅约有12个核苷酸左右。现已人工合成了基于此序列的启动子，或许能够被用于HPV阳性的口腔癌的基因治疗（表11-4-2）。

表 11-4-2 口腔癌组织基因治疗的潜在启动子

启动子	优 点	缺 点
CMV 早期启动子	高效	替代（constitutive） 无测试
MoMLV	广泛采用	替代 无测试
MMTV/RSV	显示有效	需要大剂量类固醇
SV_{40}早期启动子	广泛采用	替代 无测试
tRNA	非常高效	替代 无测试
HPV URR	非常特异	需要 HPV 的 E_2 蛋白
AAV-2 p40	出现于 AAV	无测试
角蛋白	组织特异性	无测试
ICP-4	显示有效	需要其他的 HSV 功能

注：高效是指启动子能驱使产生大量的表达分子；替代是指基因总是表达于所有的接受到该种基因的组织中；显示有效是指启动子在上皮细胞中能起作用，但不一定是口腔或肿瘤细胞所必需；未测试是指启动子未在口腔粘膜或相似的细胞中进行过测试

第四节 基因治疗的应用

一、肿瘤的基因治疗

是基因治疗的主攻方向之一。包括以下几种基本类型：

（一）肿瘤的免疫基因治疗

将细胞因子基因导入可定位于肿瘤的细胞中，如肿瘤浸润淋巴细胞（TIL_S）和淋巴因子激活的杀伤细胞（LAK_S）等，在肿瘤生长部位产生大量细胞因子，从而高效低毒地发挥抗肿瘤的作用。目前在基础和临床中用于转染的细胞因子有：IL-1、2、4、6、7；干扰素、集落刺激形成因子等。如果将上述细胞因子导入肿瘤细胞，即可改变肿瘤的免疫原性，使之成为免疫系统能够识别的靶细胞，使之既能杀伤经过改造的肿瘤细胞，又能杀伤体内的母瘤，此即俗称的肿瘤疫苗。

（二）反义技术抑制肿瘤基因功能

所谓反义寡核苷酸技术，是人工合成与癌基因某些 DNA 和 RNA 序列互补的一段核苷酸，通过与相应序列结合而抑制过表达的癌基因的转录和翻译，从而抑制癌细胞的增殖活性。

（三）病毒导向酶解药物前体疗法

指该基因编码的酶能活化无毒的药物前体，使之成为对自身细胞有毒的药物，从而杀伤该酶所在的细胞。如果将此基因转染肿瘤，则可选择性杀伤肿瘤细胞。在治疗肝癌时，利用肝癌细胞能表达与甲胎蛋白启动了耦联的单纯疱疹胸苷激酶（HSV-TK），而 HSV-TK 可将基本无毒的 6-甲氧嘌呤阿拉伯糖转化为 AMP、ADP 和 ATP 的阿拉伯糖苷酸等细胞毒性物质，从而杀伤肝癌细胞。

二、感染性疾病的基因治疗

（一）通过转基因诱导强烈的抗 HIV 免疫反应

用逆转录病毒转染 HIV 膜蛋白结构基因到患者的成纤维细胞中，使之表达膜蛋白 gp-160，再植入患者体内，从而诱导抗 HIV 细胞毒性 T 淋巴细胞杀伤 HIV 感染细胞。

（二）干扰病毒复制

如将编码能切割 HIV 基因的核酶基因转入 AIDS 患者 CD_4 阳性淋巴细胞，从而达到破坏 HIV 基因结构的目的；或合成寡核苷酸片段，与 HIV 的 *gag* 蛋白 mRNA 结合来抑制病毒复制。

早期美国已批准的感染性疾病的基因治疗临床研究几乎全是有关 AIDS，目前，感染性疾病的研究已不仅限于 AIDS，病毒性肝炎、流感和流行性出血热等疾病的实验性研究已取得实质性的进展。

（三）遗传病的基因治疗

在大量已经发现的遗传病中，腺苷酸脱氨酶缺乏症、囊性纤维变性的基因治疗的研究最为深入，已取得成功。人类家族性高胆固醇血症的基因治疗也取得进展。我国也使用表达Ⅸ因子的成纤维细胞对血友病 B 患者进行实验性治疗，已取得初步成果，

（四）神经系统疾病

现在认为，基因治疗可能是根治神经系统疾病的有效途径。如分别采用神经生长因子或酪氨酸羟化酶替代细胞移植或直接注射载体于基底前脑或皮层治疗早老性痴呆和帕金森病等都取得了有效的进展。

（五）心血管系统疾病

动脉粥样硬化、血液凝固性过高、移植物血管病、心肌炎、先天性心脏病等都有采用基因治疗取得效果的报道。

（六）伤口愈合

基因治疗也可应用于急性和慢性伤口愈合。严重烧伤和慢性溃疡已有采用含有角朊细胞的皮肤替代物治疗。这些皮肤替代物能够被遗传修饰所增强。外源性胰岛素样生长因子已被证明能促进体外的角蛋白生长及体内的增殖，而没有改变表皮的分化程度。此外，已显示，在体内的情况下，皮肤中外源性表皮生长因子的表达增加伤口愈合20%。另一有兴趣的领域是调节TGF β水平以预防伤口愈合过程中瘢痕和纤维症的形成，这在美容外科领域也是一项引人注目的研究领域。

第五节　口腔疾病的基因治疗

一、口腔癌与癌前损害

（一）基因治疗的可能性

口腔鳞状细胞癌，由转化的角朊细胞组成，是口腔颌面部粘膜皮肤常见的恶性肿瘤。口腔医学中最先应用基因治疗的领域即是口腔颌面部肿瘤的治疗，口腔肿瘤手术易造成严重的颌面部畸形，发展无创性的基因治疗法对其尤为重要。其他全身各部位肿瘤的基因治疗原则都可用于口腔颌面部肿瘤的治疗。

Shillitoe等最先将基因治疗结合口腔肿瘤的特点用于口腔癌及癌前病变的治疗中。他们认为，对于直接针对肿瘤细胞内存在而正常细胞内不存在的关键特征物的治疗方法应该是最有效的。对口腔肿瘤而言，Shillitoe选择腔肿瘤中最常见的人类乳头状瘤病毒（HPV）作为治疗靶。HPV是一种嗜上皮的DNA病毒，其中16型及18型是口腔粘膜肿瘤的高危型。HPV-16及-18在体外可使正常角化上皮细胞永生化，转化为具有恶性表型的细胞。在此过程中，要求HPV的E_6和E_7基因的高表达。一般认为，在口腔癌的发展中，HPV的E_6和E_7基因产物是肿瘤发展的必要条件，配合创伤等环境刺激因素后可导致肿瘤的发生。如果在此进程中能够阻断E_5和E_7基因的表达，就能阻止肿瘤的发展进程。

Shillitoe等的方法是构建一种专门针对HPV-16，-18的E_6/E_7基因的核酶来完成以上的目的。核酶是一种特殊的具有酶活性的RNA分子，它可以催化生化反应。Shillitoe等设计的核酶专门针对HPV-18的mRNA转录中的3个特征位点，从而彻底破坏E_6/E_7基因蛋白在细胞内的合成及表达。试验表明这种酶在体外专门裂解E_6/E_7的mRNA。最近Shillitoe已将编码这种酶的DNA序列插入复制缺陷型的腺病毒载体获得成功，这为下一步，将这种载体导入肿瘤靶细胞并有效裂解E_6/E_7的mRNA的试验打下了基础。如果这些步骤都能够成功，可以想象这种基因治疗的方法不仅将可能用于原位癌的治疗还可能用于逆转传统方法治疗后的残余病变细胞及癌前病变中的非典型化异常增生细胞。

最近O'MALLEY等显示，通过腺病毒介导的基因转移，将单纯疱疹病毒的胸腺嘧啶激酶（thymidine kinase）自杀基因转移入肿瘤中，继之采用gancyclovir治疗可以使在裸鼠体内形成的人的头颈部肿瘤消失。相似的，腺病毒介导的野生型*p53*的转移也导致了这些肿瘤由于细胞凋亡的增强而消失。体内采用的脂质体介导的单纯疱疹病毒的TK/G形式、也显示了肿瘤生长的抑制，但未得到消失的效果。

（二）基因治疗应用方案

假如合适的遗传缺陷的修正技术能够被应用，并能得到适当的病毒载体和启动子，口腔癌的基因治疗如何应用于病人呢？能够考虑的技术包括：

1. 直接注射进入肿瘤　这可能应用于病毒载体或物理转移方法。

2. 应用于肿瘤的边界　在外科手术时，应用基因治疗制剂于癌床，以消除任何残存的肿瘤细胞。

3. 栓塞　注射治疗病毒或其他制剂进入供应肿瘤血液供应动脉之中，如像应用于化疗制剂一样。

4. 漱口　可能对使用治疗性的病毒到口腔粘膜是有效的。最为重要的是基底细胞必须要被感染，而这一点则常常不容易做到，尤其是基因治疗病毒在组织中无复制能力时、更是如此，从而使制剂限制于应用的局部。

（三）适应证

1. 处理癌前损害　许多白斑或红斑易成恶性，处理这些损害是一个很重要的临床问题。假如这些

损害的遗传基础清楚了，基因治疗即可应用于预防这些损害的恶性转化。

2. 治疗已形成的肿瘤 许多口腔癌可以通过外科的方法切除，但一些侵犯到致命区域或转移到多个部位时，外科手术即很困难。因此，对这些肿瘤采用一些新的治疗途径进行治疗是有益的。甚至基因治疗能够缩小肿瘤的大小，也使外科手术更容易一些。

3. 肿瘤复发或转移性原发性肿瘤的预防 具有原发性口腔癌的病人发展为转移性肿瘤的危险性较高。正是这些转移性肿瘤是致命的。口腔癌发展为转移性原发灶的可能性较其他肿瘤为高。假如这些病人外观正常的组织能够选用适当的基因转移技术转导预防性基因序列，也许能降低这些继发性肿瘤的可能性。这可能是最有可能应用于口腔癌方面的基因治疗。确实，化学预防制剂试验采用了相同的策略，并且显示不少的病人在相对较短的时间内能取得较好的有意义的数据。

二、白色念珠菌感染

（一）口腔念珠菌病与富组多肽

口腔念珠菌病目前已成为口腔粘膜的常见疾病，特别是艾滋病等免疫低下患者尤为常见。但抗真菌药物的发展远不及抗细菌药物的发展。而且有关对抗真菌药物耐药的念珠菌的报告日益增多，特别是对氟康唑的耐药菌较多。研制的抗真菌药物全身长期服用也有一定的毒副作用。因此，一些科学家正在探索有效的生理性的抗真菌药物。而人类唾液中有许多非特异性抗菌物质，富组多肽是其中重要的一种，有较强的抗念珠菌作用，即使对氟康唑耐药白色念珠菌也有较强的杀灭作用。自 1976 年从人类唾液中分离出来，有关富组多肽的命名、结构、功能、基因调控有一系列的深入的研究（详见本篇第五章的有关内容）。目前至少发现有 12 种富组多肽，人类唾液中以富组多肽 1、3、5 为主。富组多肽仅存在于灵长类及人类唾液中，在鼠兔等实验动物中先天不存在富组多肽。1989 年的研究发现了产生富组多肽的基因 His 1 及 His 2。于是，学者们产生设想，能否通过基因疗法，使涎腺连续不断的分泌更多的富组多肽，起到较好的控制感染的作用。

（二）富组多肽基因转移在体外人类细胞系中的表达

有关基因疗法的第一步是将病毒介导的基因在涎腺组织中有效表达，证实体外能够产生富组多肽，并且产生的富组多肽仍具有抗念珠菌作用。Connell 等成功地将富组多肽 3 基因复制，缺陷性腺病毒为介导，CMV 作为启动子，体外转移至人类肾上皮细胞（293 细胞）、大鼠颌下腺上皮细胞（SMIE）及人类颌下腺细胞（HSG），结果表明，细胞培养液中有明显的富组多肽产生，应用转基因培养液进行抗真菌试验，在 120 分钟内，可将 90%的白色念珠菌杀灭，对耐氟康唑的白色念珠菌仍有杀灭作用。

（三）富组多肽基因转移治疗口腔念珠菌病

由于上述的研究结果令人鼓舞，目前美国国立卫生研究院正在进行灵长类的动物试验，并准备申报用于治疗艾滋病人对氟康唑耐药者的口腔念珠菌感染。期望不远的将来能用于临床。

（四）富组多肽抗念珠菌作用机制的研究。

虽然富组多肽抗念珠菌、抗细菌的作用有大量研究，但其作用机制尚不清楚。由于富组多肽有较强的抗念珠菌作用，并且对耐氟康唑的菌株有效，因此推测与咪唑类的抗菌机制不同。最新研究表明，白色念珠菌的细胞膜可能存在富组多肽的特异受体，富组多肽进入白色念珠菌细胞内使之内容物丢失而具有抗菌作用。富组多肽的浓度与其抑菌及杀菌作用成正比。

（五）转基因治疗口腔念珠菌感染的优势及存在的问题

1. 优势 ①富组多肽在唾液中不稳定，可很快被蛋白酶所分解。富组多肽转基因治疗可以一次注射基因，使涎腺连续不断分泌较多的富组多肽，起到有效的杀菌作用；②富组多肽为生理性抗菌物质，无毒副作用。③富组多肽为公认的强的抗念珠菌物质，对其他抗真菌药耐药菌也有效。

2. 问题 ①由于富组多肽不稳定，给临床前试验及基础试验中检测富组多肽含量带来困难；②虽然应用的载体为非复制性病毒，基因整合对涎腺细胞及全身正常功能几乎无明显影响，但为大众接受仍需要时间。

三、涉及粘膜角化上皮细胞的基因治疗

粘膜角化上皮细胞的基因治疗法具有如下优势：干细胞丰富、易识别、靶向性好有利于提高基因导入的效率；应用上皮组织细胞特异的内源性高效强启动子有利于转入基因高水平的长期表达；组织的易接近易操作有利于体外法的植入及体内法的直接导入；角质细胞的蛋白合成及分泌功能有利于治疗局部或系统性疾病时的基因蛋白产物的生成及运送；对基因修饰后的组织易进行监测及调节。例如Fenjves等利用上皮细胞所具有的旺盛蛋白合成功能及潜在分泌功能，构建能产生ApaoE（调节胆固醇及脂蛋白代谢的重要蛋白质）的人类角化上皮细胞，将这些细胞培养出的上皮片种植到免疫缺陷的裸鼠体表，在裸鼠的血循环中可检测到一定量的Apao E蛋白浓度。利用相同的原理，粘膜角化上皮可作为靶细胞导入各种新的基因并产生表达分泌。这种方法可用于如下治疗：供给体内循环系统缺少或不足的细胞因子或蛋白（如慢性粘膜皮肤念珠菌病）、局部补给治疗口腔粘膜疾病的生物活性剂等。此外还可利用角化上皮基因治疗法治疗粘膜上皮系统的各种遗传性基因病。

四、涉及唾液腺的基因治疗

因为唾液腺的解剖和部位特点及其易接近性使其成为基因治疗的优良靶组织。Mastrangeh等测试了利用复制缺陷型腺病毒载体携带特殊蛋白基因转入大鼠的唾液腺的可能性。初期的体外实验表明腺病毒载体可能感染腺上皮细胞；然后利用体内法，将载体逆行性导入唾液腺的导管口，结果显示大鼠的主要唾液腺（腮腺、颌下腺、舌下腺）的腺泡上皮及导管上皮都可被腺病毒载体感染，组织学检测也显示腺泡上皮及导管上皮的细胞都可以作为基因导入法的靶细胞。Mastrangeh的实验还证明运用同样的载体系统的体外法也可成功地将外源性基因导入人的唇腺。

唾液腺的基因治疗包括对唾液腺本身相关疾病的治疗及利用唾液腺的合成分泌功能将所需蛋白基因导入后在腺体内表达分泌入口腔，治疗口腔的相关疾病。前者的典型例子是口干症。引起口干症的两大主要原因包括免疫因素（如舍格伦综合征）及医源性因素（如因头颈部肿瘤进行的放疗），它们造成的腺泡细胞的损伤。唾液腺包括两大主要的部分：腺泡部分细胞可分泌盐类物质且是水通透性的；导管部分细胞可吸收盐类物质，是水不透性的。我们可将导管细胞转换为腺泡样细胞，使其具有分泌功能来改善口干症状。这也可被称为器官生物工程。

此外，还有人正在着手通过唾液腺途径进行转基因预防牙周病的研究。其思路是，分离出牙周重要致病菌牙龈紫质单胞菌的一种重要表面蛋白fimbrilin的基因，然后重组到腺病毒载体中以转入唾液腺，从而使得在腺体周围及唾液中产生fimbrilin。这些局部产生的fimbrilin如果能引起特异的IgA分泌，进而抑制牙龈紫质单胞菌在牙周局部的聚集及参与菌斑的形成，就能达到预防牙周病的目的。

五、龋病学、牙周病学、粘膜病学中其他可开发的基因治疗

随着基因治疗及免疫学的发展，利用特殊致病菌的特征性强免疫原性的蛋白基因的DNA核酸物质直接进行免疫，预防龋病、牙周病等感染性疾病的思路及研究也正在发展。此外，某些顽固性的亚类型的龋病和牙周病，目前认为与一些遗传性的缺陷病有关，如某些青少年牙周炎与白细胞趋化功能障碍有关等。目前基因治疗血液系统的基因病已发展到了临床前期阶段，因此对于这种白细胞趋化功能障碍的青少年牙周炎如能在其血中的白细胞干细胞内导入纠正缺陷的基因就有望缓解疾病的严重程度。

在粘膜病领域中，许多疾病都具有免疫异常现象及遗传倾向，如白塞病、复发性阿弗他溃疡、口腔扁平苔藓、慢性盘状红斑狼疮、寻常性天疱疮等。前面提及的角化上皮基因治疗法也将给这些疾病的治疗带来了方便。值得提及的是，随着人类基因组计划的进程，预计到2005年就能完成第一阶段的基因组测序任务。累及粘膜的这些多基因遗传病的遗传机制也将不断被认识清楚，在此基础上设计各种策略来对这些疾病进行基因治疗也将成为必然的趋势。

第六节 基因治疗潜在的危险

细胞基因改良的潜在能力伴随着大量的可能的危险性。整合进入基因组的DNA可能会干扰原有的基因，这可能以不可预测的方式改变细胞的行为。相反，邻近整合位点的基因可能会被激活，这再次可能导致不可预测的结果。病毒载体也有可能回复到野生型的能力以在人群中复制和扩散，同时又携带有他们新的基因序列。这是可以发生的，当治疗性病毒以某些方式与野生系重组时将没有办法重新识别出改良病毒。

除了这些生物学安全问题外，还有一些涉及人类基因组改造伦理方面的问题。以治疗疾病而进行的细胞基因组的处理的矛盾变得较小了，但其他问题来自于能够使生殖系细胞改造的能力、基因转移滥用的问题。这些问题将会随着基因治疗经验的积累而得到慢慢的解决。

（陈谦明）

第五章　唾液蛋白分泌的分子调节

人类以及其他哺乳动物的唾液腺可以产生和分泌一系列的糖基化和非糖基化的大分子物质。以功能而言，这些物质分为以下几类，即：细胞刺激活性物质（如神经生长因子，表皮生长因子）；抗酶活性或具有酶活性的物质（如cystatin，蛋白酶，淀粉酶）；组织包被功能样物质（如粘蛋白，富脯蛋白PRPs）；具有粘附细菌功能的物质（如粘蛋白，富谷蛋白GRPs，富脯蛋白，富酪蛋白，富组蛋白，淀粉酶）；以及一些功能未知的分泌性蛋白（如腮腺分泌性蛋白PSP）。表11-5-1显示了这些物质的功能和细胞定位。

表 11-5-1　唾液蛋白的功能

蛋白质	腺体来源	可能的功能	种属分布
淀粉酶	腮腺、颌下腺（浆液性腺泡）	消化高分子碳水化合物	人、大鼠、小鼠
激肽释放酶	腮腺、颌下腺（导管、颗粒状回旋管）	丝氨酸蛋白酶裂解	人、大鼠、小鼠
神经生长因子 表皮生长因子	颌下腺（颗粒状回旋管）	生长因子	人、大鼠、小鼠
血管紧张肽原酶（renin）	颌下腺（颗粒状回旋管）	将血管紧张素原裂解为血管紧张素；在血液的流动中发挥作用	人、大鼠、小鼠
cystatins type 1	颌下腺	不明	人
cystatins type 2	颌下腺（腺泡细胞）	抗蛋白酶	大鼠、人
富脯蛋白	腮腺、颌下腺（腺泡细胞）	钙凝固蛋白；参与获得性膜的形成、细菌的粘附与聚集	人、大鼠、小鼠
PSP	腮腺、颌下腺（腺泡细胞）	不明（可能参与淀粉酶的产生）	人、大鼠、小鼠
富谷蛋白	颌下腺（腺泡细胞）	组织包被	大鼠

大量资料显示，唾液蛋白的生物合成和分泌，是由交感神经系统调节的。刺激大鼠体内的β-肾上腺素能受体，既可以改变鼠腮腺及颌下腺的形态，也可以改变由mRNA编码的大部分分泌性蛋白质的水平，这些蛋白质包括富脯蛋白，淀粉酶，腮腺分泌性蛋白，富谷蛋白，cystatins。翻译后的过程（如富谷蛋白的糖基化）也受到一定程度的影响。因此，哺乳动物的唾液腺不仅是研究细胞产生过程中神经递质和激素调节的良好模型，而且也被用作研究发育过程中组织内特定基因表达的分子机制。典型的实例为腮腺分化过程中α-淀粉酶基因（*Amy*-1）和腮腺分泌性蛋白mRNA两个启动子的作用的研究。

在本章中，我们将以哺乳动物为例，讨论①编码腮腺和颌下腺唾液蛋白的几种有代表性的基因的结构和组织；②唾液腺分化过程中及受胞外刺激时这些基因的激活过程；③唾液腺增殖过程中原癌基因 *c-fos* 的表达及其结果。

第一节　典型的唾液腺基因的结构和表达

蛋白质合成的精确机制对于一个细胞、一种组织乃至整个机体正常行使其正常功能都是非常关键的。当一个细胞需要产生一种蛋白质时，它就会活化相应的编码特定氨基酸序列的基因。遗传信息被DNA序列携带着，然后通过转录和翻译被表达出来。转录是指以双链DNA中的一条链合成单链RNA的过程。RNA核苷酸序列转变为构成一种蛋白质的氨基酸序列的过程即为翻译。运用这一基本概念，我们探讨在唾液腺基因研究中常用的几种基因的特性。

一、激肽释放酶

激肽释放酶（kallikreins）是一类丝氨酸蛋白酶，它可裂解收缩原，产生血管活性多肽。这种酶广泛分布于机体的多种组织中（表 11-5-2）。许多其他的丝氨酸蛋白酶已被证实与组织激肽释放酶有密切的关系。啮齿动物的颌下腺中含有最高水平的类激肽释放酶。此蛋白酶家族的成员包括：tonin（它来源于血管紧张素原，可裂解血管紧张素Ⅱ）、神经生长因子的亚单位（它可产生 EGF C 末端的前体蛋白），以及腺体内的激肽释放酶。

表 11-5-2 激肽释放酶的组织分布

组 织	种 属
肾脏	啮齿动物
肾皮质末梢管基底膜	人类
胰腺	啮齿动物
腺泡细胞	人类
颌下腺	啮齿动物
纹管，回旋管	人类
腮腺	啮齿动物
纹管	人类
胃肠粘膜	啮齿动物
前列腺	啮齿动物
	猪
垂体前叶	啮齿动物
脑	啮齿动物
大脑上皮细胞脑室	

激肽释放酶是由多基因家族编码的，小鼠有 24 个基因，大鼠有 10 到 17 个基因，在人类至少含有 4 种独特的基因。已经证实，小鼠的这组基因有高度的同源性并且形成一个单体（couped）中间间隔不到 5kB 定位于 7^2 染色体上（表 11-5-3）。小鼠基因中的 10 个基因为假基因，其余的 14 个基因具有编码功能性蛋白质的潜能。在大鼠和小鼠激肽释放酶基因组具高度保守性，外显子/内含子的结构是非常相似的，而且在一个染色体位点上激肽释放酶基因连接区也具有保守性。

已经证实，在大鼠的颌下腺至少有六条类激肽酶样 mRNA 表达。转录 P_S 和 S_2 分别编码真性激肽释放酶和 *tonin*。由大鼠 mRNA S_1，S_3，K_1 和 P_1 编码的蛋白的特性仍然未明，激肽释放酶的水平可通过免疫测定法而测得，它的水平的高低可被雄激素调节。

编码大鼠 *tonin* 和类激肽释放酶的丝氨酸蛋白酶的基因最近已经被确认，通过比较大鼠的 *tonin* 基因和类激肽释放酶基因发现，它们具有高度的同源性。这进一步证实了在激肽释放酶家族的不同成员中有密切的进化关系。

表 11-5-3 啮齿动物分泌蛋白基因的染色体定位

基 因	染色体	种 属
激肽释放原酶	7	大鼠
淀粉酶	3	小鼠
富脯蛋白	8	小鼠
	8	人类
腮腺分泌蛋白	2	小鼠

二、血管紧张肽酶原

多种具有同源性的血管紧张肽酶原（renin）在雄性小鼠的颌下腺中已被识别。这些蛋白酶分解血管紧张素而形成血管紧张素Ⅰ，其在调节血压中发挥主要作用。这些酶被合成为不活跃的蛋白酶，并且大多数的过程也已被确认。在雌性动物的组织内睾酮可以刺激血管紧张肽酶原的合成，这提示，血管紧张肽酶原 mRNA 的转录受睾酮的调节。

与神经生长因子和表皮生长因子一样，血管紧张肽酶原也是在颌下腺内富含颗粒的管状细胞内合成的。在雄性鼠的颌下腺蛋白含量中血管紧张肽酶原占 2% 以上，而雌性鼠中未发现有血管紧张肽酶原，因此人们推测，血管紧张肽酶原与雄性鼠特定的攻击性行为有关。

三、半胱氨酸蛋白酶抑制剂

半胱氨酸蛋白酶抑制物（*cystatin*）超家族由三个亚群组成。Ⅰ型 *cystatin*（stefin）在结构上是最简单的，不含二硫键和碳水化合物。至今，在啮齿动物的唾液中还没有发现存在有Ⅰ型 *cystatin*。

Ⅱ型 *cystatin* 结构较为复杂，含有二硫化合物环且由大约 115 个氨基酸组成。最近 Bedi 在鼠的颌下腺唾液中确定有Ⅱ型 *cystatin*。特别有趣的是，这种 *cystatin* 需要 β-肾上腺素能兴奋剂异丙肾上腺素的诱导才能表达。过去由 Menaker 及其同事发现的 LM 蛋白质，在进行序列分析后发现，40% 到 50% 的序列与另外一种Ⅱ型 *cystatin* 相同，

包括人类唾液腺 *cystatin*。在停用异丙肾上腺素处理6天后，仍有高水平的 *cystatin* mRNA 持续存在于腺体中，提示，这种转录体有一长的半衰期。最近有学者在大鼠颌下腺的腺泡细胞中定位了诱导性的 *cystatin*。但 *cystatin* 的诱导功能仍然不清楚。尽管炎症、热休克是否也可刺激这些蛋白酶抑制剂的表达尚不清楚，但对这些刺激的反应似乎是代表了一种保护机制。

Ⅲ型 *cystatins* 在结构上最为复杂，被称之为激肽原，激肽原是多功能的蛋白质，它既是有效的半胱氨酸蛋白酶抑制剂，又是作用于血管的肽（激肽）的生物合成前体。这些在许多生物系统发挥作用，包括平滑肌和心血管系统。激肽原的三种形式是由二组基因编码的，高分子量形（HMW）和低分子量形（LMW）分别由同一基因（K 基因）编码，并且在 3' 端具有相同的编码区。两个不同的基因编码第三种形式的激肽原，称之为 TⅠ 和 TⅡ 激肽原。大鼠 T 基因和 K 基因 mRNA 序列的同源性提示，T 基因是由 K 基因的重复而形成的。

通过免疫组织的方法，已经在大鼠颌下腺的腺泡细胞和富含颗粒的管状细胞中定位了激肽原。但是在用松油脂诱导的急性炎性反应后，激肽原 mRNA 的水平仅仅在肝脏内有所增加。

四、富脯蛋白

唾液的最基本的功能就是在口腔的硬组织和软组织中形成保护膜。这种组织保护功能是由唾液蛋白家族完成的，这些蛋白质有独特的和简单的氨基酸成分，构成了两个重复单位。现有的资料提示，这些蛋白质的整体结构而不是特定的一段氨基酸序列对于它的功能的发挥是非常重要的。

最有特征性的是富脯蛋白（PRP），之所以这样命名是因为它的高脯氨酸含量（25%～40%）。啮齿动物的富脯蛋白是由组织特异的多基因家族编码的。在小鼠和大鼠，可通过缓慢注射 β-肾上腺素能兴奋剂异丙肾上腺素而使 PRP 表达。食物中的鞣酸可在鼠体内诱导这些蛋白质的表达，提示 PRP 可以粘附并且清除口腔中的有害物质。进一步的研究发现，鞣酸对仓鼠是有害的，而且仓鼠是不能在鞣酸的刺激下合成 PRP。

几种来自小鼠、大鼠及人类的 PRP 核苷酸序列现已被确认。此外，编码小鼠、仓鼠 PRP 的基因序列和结构也已被弄清楚。这些基因进化的前体在染色体上的位置如表 11-5-3 中所示，5'端未被翻译的区域和在小鼠、大鼠及人类 PRP RNA 中是高度保守的多肽。据认为，这些保守序列可能代表了异丙肾上腺素介导的本家族蛋白质诱导所必须的顺式成分。但是，潜在的顺式调节成分的功能分析因缺乏适当的表达唾液特异表型的细胞系而受阻。

五、富谷蛋白

富谷蛋白（GRPs）是一个分泌性蛋白家族，在大鼠颌下腺唾液细胞中大量地表达。大鼠颌下腺中约有3%～5%的 RNA 参与富谷蛋白的转录。一半的蛋白质编码是由谷氨酸或谷氨酸残基所组成的。信号序列和部分 5'端未翻译的区域显示与相应的大鼠肾上腺素诱导区域和小鼠富脯蛋白区域有 91% 的核苷酸具有同源性，这提示这两个蛋白家族来源相同。最近的研究表明在大鼠颌下腺，富谷蛋白的表达受到严格的限制。对牛、羊、猪、鼠的颌下腺的 RNA 进行研究，没有观察到 RNA 的转录。因此富谷蛋白不同于富脯蛋白，在不同的种属它们存在很大的差别。但它们之间也有很高的同源性。最近的研究表明，长期用异丙肾上腺素处理会影响富谷蛋白转录水平的稳定表达。

六、富酪蛋白

唾液中富酪蛋白（statherin）的浓度为 2～6μmol/L。其分子量为 5.38kD，等电点为 4.22。Jensen 等利用高效液相色谱已从颌下和（或）舌下腺唾液中分离出富酪蛋白的 3 种变种，即 SV_1，SV_2 和 SV_3。该 3 种变种各约占总富酪蛋白的 30%。

富酪蛋白由 43 个氨基酸组成，其氨基酸组成中 Tyr，Pro，Glu 之和大于 50%。富酪蛋白，SV_1，SV_2 和 SV_3 氨基酸序列见图 11-5-1。

从富酪蛋白的初级结构可以看出，在其氨基端（N 端）分子的 1/3 有较高的极性，包含了 3 个极性双肽。在其羧基端（C 端），分子的 2/3 是疏水性的，含有几个重复双肽。它们包括 4 个-Glu-Pro-，3 个-Tyr-Gln-，2 个-Gly-Tyr-，另外还含有 2 个四肽序列-Pro-Tyr-Gln-Pro-。

Jensen 等分析认为富酪蛋白及其变种 SV_2 是唾液腺体的两种不同基因的产物，而 SV_1 和 SV_3 则分别是富酪蛋白和 SV_2 的蛋白分解产物。用胰蛋白酶消化富酪蛋白所得氨基端的 1～6 个残基肽，包含了在整个富酪蛋白分子中存在的 6 个酸性氨基酸残基中的 5 个即 1 个天门冬氨酸，2 个邻位的磷酸化的丝氨酸和 2 个谷氨酸残基。它们是抑制磷酸钙盐继发性沉淀的重要功能区段。

```
Statherin  DSSEEKFLRRIGRFGYGYGPYQP
           VPEQPLYPQPYQPQYQQYTF
   SV1     DSSEDWEKFLRRIGRFGYGYGPYQP
           VPEQPLYPQPYQPQYQQYT
   SV2     DSSEE------- --YGYGPYQPVPE
           QPLYPQPYQPQYQQYTF
   SV3     DSSEE--------- YGYGPYQPVPE
           QPLYPQPYQPQYQQYT
```

图 11-5-1 富酪蛋白及其变种的氨基酸序列
D ASP（天冬），E Glu（谷），F Phe（苯丙），G Gly（甘），I Ile（异亮），K Lys（赖），L Leu（亮），P Pro（脯），Q Gln（谷氨酰胺），R Arg（精），S Ser（丝），T Thr（苏），V Val（缬），Y Tyr（酪），------ 示残基空缺，各氨基酸残基按最大相似性排列，S 代表磷酸化的丝氨酸

Sabatini 等认为富酪蛋白由分布在人类的第 4 条染色体长臂上的第 11～13 位单基因（4q11～13）编码。它可以在腮腺、颌下腺的浆细胞内合成，亦可在鼻和支气管粘膜的浆细胞内合成。它在 Ven Ebner 腺体中的表达可能与其调节唾液中的钙浓度的功能有关。

唾液中含有饱和甚至过饱和磷酸钙盐，但口腔内环境一直能维持稳定，一般不形成磷酸钙盐的沉积或晶体化，在很大程度上是富酪蛋白在起作用，而酸性富脯蛋白，中性的富组蛋白和含半胱氨酸的蛋白质亦参与调节。富酪蛋白可与早期磷酸钙盐晶核表面结合，防止结晶核的继续生长，从而干扰了碱性磷酸钙的形成，防止自发性沉积。这种抑制作用使唾液中保持高浓度的钙和磷酸盐，造成一种富于磷酸钙的口腔环境。富酪蛋白也能吸附在羟基磷灰石矿物质表面，参与牙面获得性膜的形成。该膜具有润滑作用，防止过度摩擦，同时能阻止酸的扩散，限制矿物质丢失。除此之外，富酪蛋白还有稳定磷酸二钙盐，阻止磷酸钙盐水解转换成更具碱性的磷酸钙盐。因此，它能够维持唾液为一种过饱和的钙和磷酸盐溶液。这种含有过饱和钙和磷酸盐的唾液可以防止釉质脱矿，刺激脱矿的牙釉质再矿化，使新萌出的牙齿逐渐再矿化成熟。如果减少这种酸性肽的活性，则可能造成磷酸钙盐沉淀，使牙结石易于形成。颌下腺唾液含有高浓度及高饱和度磷酸钙，与腮腺分泌物相比较，颌下腺分泌物更具有形成牙结石的倾向。这一点与临床发现一致，即牙结石经常在下颌牙舌侧面和腺导管开口处相对应部位形成。

七、富组蛋白

富组蛋白是一族存在于灵长类动物腮腺和颌下腺分泌物中富含组氨酸的小分子阳离子多肽。自 Azen 首次描述腺唾液碱性蛋白质的遗传多形性以来，其相应的蛋白质陆续被分离提纯。由于一些研究者各自用不同的分离程序和分析方法以进行纯化，因而导致了同一成分的不同命名。

富组蛋白曾被称为“组蛋白”（histones）；腮腺碱性蛋白（parotid basic，PB）和后腮腺碱性蛋白（post-parotid basic，PPB）；富含组氨酸的碱性因子（histidine-rich basic factor）；富含组氨酸的“酸性肽”（histidine-rich acidic acidie peptide，HRP）和富组蛋白（histatine）。目前的英文文献中一般把富组蛋白称为 histatins 或 HRPs。

迄今为止，Troxler 等已从腮腺和颌下腺唾液中分离出至少 12 种富组蛋白，分别命名为 histatin 1～12。该族蛋白质可分为中性和碱性两大类。其中 histatin 1～2 是中性富组蛋白，histatin 3～12 碱性富组蛋白族中，histatin 1，3 和 5 是其主要成分，这三种蛋白质之和占富组蛋白总含量的85%～90%。

histatin 1，3 和 5 分别含有 38，32 和 24 个氨基酸残基，且都在相同的残基位上含有 7 个组氨酸（histidine，His）。1 mol 的 histatin 1 含有 1 mol 的磷酸，而 histatin 3 和 5 则不含磷酸，这也是中性的 histatin 1 区别于碱性的 histatin 3 和 5 之所在。histatin 1 N 端的 22 个残基中，除第 4（GIU）和第 11 精氨酸（arginine，Arg）不同外，其余的残基均与 histatin 3 和 5 的相同。histatin 1 和 3C 端的 7 个残基亦相同。histatin 3 缺乏 histatin 1 中的 -Glu-Phe-Pro-Phe-Tyr-Gly-Asp-Tyr-Gly（残基 23～29）序列，而 histatin 1 则缺乏 histatin 3 中的 -Gly-Tyr-Arg（残基 3～25）序列。histatin 5 和 histatin

3 N 端的 24 个残基完全相同。这种结构提示 histatin 1 和 3 来源于不同的结构基因，histatin 5 则是 histatin 3 的蛋白分解产物。histatin 2 与 histatin 1 C 端的 26 个残基相同。histatin 4 与 hiatatin 3 C 端的 20 个残基也相同，但在 C 端另有一个 Arg。histatin 7～12 在形式上分别相当于 histatin 3 的 12～24，13～24，12～25，13～25，5～11 和5～12 残基，但也可能来源于 histatin 5 和 6 的蛋白分解产物。

Azen 首次报道美国黑人 PB 蛋白的多态性时，认为该蛋白由两个常染色体的显性等位基因编码，即 PB1 和 PB2。PB1 纯合子表现型在凝胶电泳中具有四种蛋白质，即 a，h，d 和 e；PB2 纯合子表现为一个主要的蛋白成分 c 和一个较小的蛋白成分 a，两者的迁移率均介于 b 和 d 之间。

Vanderspek 等研究了 histatins 基因在人染色体上的位置及其 mRNAs 的组织分布，他发现 histatins 基因位于 4p13 上，且有三种 histatins 的 mRNA在腮腺和颌下腺表达，而不存在于其他的研究组织中，这提示 histatins 是唾液的特异性蛋白质。另外他们还发现唾液富酪蛋白基因位于 4p11-q13 上。基于他们核苷酸序列部分相同，推测 statherins 和 histatins 可能来源于共同的祖先基因（the same common ancestral gene）。

另有研究发现 histatins 由两个等位基因（PPB 的 PPB）编码，且在人的腮腺和颌下腺中都有表达。Sabatini 等认为 histains 至少由两个密切相关的基因座位（HIS_1 和 HIS_2）编码。histatin1 和 3 分别是 HIS_1^1 和 HIS_2^1 等位基因的初级产物，histatin 4～6 来源于 histatin 3 的蛋白分解过程。另外，histatin 2 可能代表 histatin 1 的非磷酸化形式。histatin 7 和 8 的来源尚不清楚，可能来源于 histatin 1 和 3 降解的混合肽。但也有学者认为 histatin 5 不是 histatin 3 的分解产物，而是由另一种不同的 mRNA 翻译的蛋白质。

对 histatin 的功能研究证实，它具有抗念珠菌感染的作用，而且，利用重组的 histatin，已经成功地在动物体内抑制了念珠菌的生长，因而专家们认为，通过转基因而表达的 histatin 可能是一种能够用于治疗念珠菌感染，特别是耐药念珠菌感染的良好制剂。

八、点 蛋 白

大鼠的点蛋白 1 分子量为 6.37kD，而且近交鼠点蛋白（spot proteins）1 的大小为 11.605kD。在一些家禽和鼠类有点蛋白 2 的表达，点蛋白 2 大小各不相同，最大可达 19.212kD。与富脯蛋白和富谷蛋白相同，点蛋白的序列由三个区域所组成．富含羧基和酸性氨基酸的 N 末端区，一个包含 9 个氨基酸重复序列的中央区，和一个 C 末端区。通过观察大鼠和小鼠的 mRNA 及其编码蛋白发现，其存在着广泛的序列差异。研究还发现，分子的整体结构，而非氨基酸序列，是点蛋白发挥生物功能所必需的。

九、α-淀粉酶

α-淀粉酶是一种含量丰富的唾液蛋白质。占唾液总蛋白的 5%，它是由腮腺和颌下腺的浆液性腺泡细胞分泌和产生的，胰腺和肝脏中也有 α-淀粉酶的存在。

α-淀粉酶的基因结构已清楚。α-淀粉酶（*Amy-1*^{a}）基因作为一个单个拷贝出现在鼠的单倍体基因组中。*Amy-1*^{a}位于 3 号染色体上。基因被转录为 mRNA，除 5′末端不同外，它们具有完全相同的密码子。在小鼠的腮腺、胰腺和肝脏中没有编码序列。小鼠的淀粉酶基因有两个启动子，一个基因产生两种组织特异性的淀粉酶 mRNA。基因的结构如图 11-5-2 所示。唾液 mRNA 的前 50 个碱基是由引导外显子 S 编码的。S 外显子位于外显子 1 5′位核酸区上游 7399bp。在肝脏，mRNA 的前 161 个碱基是由引导外显子 L 编码的，外显子 L 位于外显子 15′位核酸区上游的 4500bp 位。这些 mRNA 的唯一不同之处即在这些编码初始 5′端未翻译区的引导序列（S 和 L）的不同。淀粉酶编码区域开始于外显子 1 中的约 50bp 处，并且是由外显子 1、外显子 2 及后面的外显子连接而构成。是什么信号导致了腮腺和肝脏的 mRNA 不同的拼接方式仍然不清。

大鼠 *Amy-1*^{a} 基因结构与小鼠的相似。大鼠 *Amy-1*^{a} 基因也包含有单独转录的两个启动子。大鼠基因中两个启动子之间的距离是 6kB，是小鼠的 2 倍（2.8kB）。此外，弱的启动子（L）在大鼠只在肝细胞中较为活跃，而在小鼠、腮腺、肝脏和胰腺中它具有相似的功效。而且，弱的启动子在大鼠腮腺腺泡细胞发育的任何一个阶段都不活跃。有学者对此提出了两种可能的解释。一种解释为大鼠腺

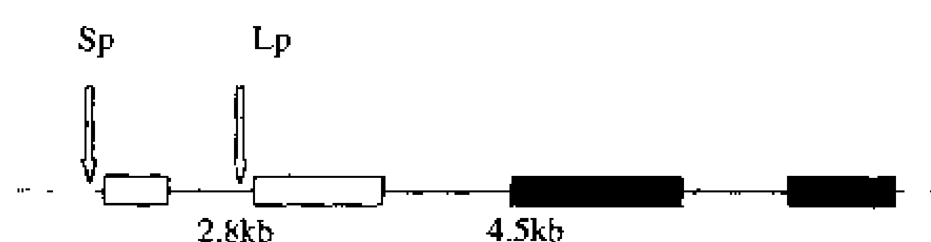


图 11-5-2 腮腺与肝脏 *Amy*-1^a 基因 mRNA 的差异
以 *Amy*-1^a 基因的一部分为例，说明腮腺和肝脏 mRNA 的差异，Sp表示唾液腺启动子的领头序列(50bp处)，Lp示肝脏启动子的引导序列位于(161bp处)。■表示唾液腺和肝脏 mRNA 的一般序列

细胞所含的特定抑制因子可以活化肝脏的启动子，另一种解释为小鼠唾液腺组织的活性是由于染色质末端结构的变化而引起的，而这种变化在大鼠的腮腺中没有发生或者以不同的方式发生。

胰淀粉酶是由 *Amy*-2^a 基因所编码的。*Amy*-2^a 和 *Amy*-1^a 除起始段 *Amy*-1^a 的内含子外是非常相似的，*Amy*-1^a 起始段内含子序列被打乱，腮腺和肝脏 α-淀粉酶 mRNA 5′区未翻译。这两个基因序列具有同源性，这提示 *Amy*-2^a 和 *Amy*-1^a 是由同一个双倍体基因发育而来的。*Amy*-2^a 位于鼠单倍体基因组 3 号染色体上的一个双拷贝基因。从 *Amy*-2^a 和 *Amy*-1^a 转录的 mRNA 在腮腺、肝脏、胰腺分别为 1.82、1.90 和 1.74kB。这三个 mRNA 的不同可能是由于 5′末端诱导序列的不同导致的。

十、腮腺分泌蛋白

唾液 α-淀粉酶在啮齿动物中的表达与另外一种广泛存在于腮腺浆液性腺泡细胞中被称之为腮腺分泌蛋白（PSP）的物质的表达相协调。据认为，*Amy*-1^a 基因和腮腺分泌蛋白基因按一定的比例各自直接产生淀粉酶和 PSP 蛋白。

PSP 为一 8.3kB 的单拷贝基因，它转录 1kBmRNA，并且不仅在人类和啮齿动物的腮腺中占有优势，而且在颌下腺及舌下腺中也占有优势。基因位于 2 号染色体（表 11-5-3），由 8 个内含子和 9 个外显子所组成。由 *PSP* 基因编码的蛋白质是一种分泌性蛋白，这种蛋白中含有大量的 C-亮氨酸，分子量约为 25kD。PSP 在口腔中的作用目前尚不清楚。PSP 已被做为一种不同于 α-淀粉酶的腮腺的较好的标记物。

第二节 唾液基因表达的调节

细胞内一种成熟的具有活性的蛋白质的合成是相当复杂的，包括以下步骤：①最初的转录物的合成；②转录的起始；③mRNA 向核外移动及在胞浆中的运输；④翻译；⑤修饰和蛋白质转换。蛋白质合成的速度与它的 mRNA 合成的速度是一致的。调控 mRNA 合成的各种因素在蛋白质水平的调节中都可发挥重要作用。mRNA 的数量在发育时期和受到各种刺激时可出现改变。

一、发育期唾液蛋白基因的调节

人们已对小鼠腮腺细胞不同发育期淀粉酶和 PSP 基因进行了研究。

小鼠 *Amy*-1^a 基因包含有两个启动子，在小鼠腮腺发育的不同时期分别被激活。从 L 启动子开始的转录在出生时即可观察到，并且逐渐增加，到第二周时达成年水平。由 S 启动子开始的转录在出生 1 周后才可观察到，在第二和第三周之间，mRNA 的水平增加 100 倍，并且在此期间，腮腺腺泡细胞增殖并且分化。

α-淀粉酶的各种 mRNA 的生物合成的不同之处仅仅在于 5′端未翻译区的引导序列不同，这可能是这类蛋白质组织特异性各不相同的原因所在。例如，分化细胞控制 *Amy*-1^a 表达水平的一种方式即是选转录的起始位点及速率。

如果 5′末端反映了转录启始的差异，那么一些初始的组织特异性转录因子就能够以组织特异性方式增强 α-淀粉酶的转录，这也就解释了为什么腮腺中（2%）和肝脏（0.02%）中 α-淀粉酶 mRNA 的水平不同。Schilber 和 Sierra 两位学者已经提出，在小鼠腮腺腺细胞中 L 启动子（肝启动子）的早期激活，可能只是一般转录因子作用的结果，而唾液启动子的激活则是由腮腺特异因子所启动。*Amy*-1^a 基因在腮腺中的转录效率是肝脏中的 30 倍。可是肝脏中的启动子在腮腺中也很活跃。腮腺和肝脏中的启动子在其他组织如脑组织中都没有活性，因而，在其他组织的胞浆中也就不会存在有 α-淀粉酶的 mRNA。

在啮齿动物的腮腺中，淀粉酶基因的表达与腮腺分泌蛋白基因的表达是协调一致的。在成年腮腺中这两种基因都呈现高水平的表达，分别为 2% 和 10%，在出生 10 天时 RNA 的表达仅为成年时的 1/50。

从出生后的 10 天到 21 天，mRNA 的表达呈现

快速增加，到第21天时达到成年水平的一半。淀粉酶和PSP mRNA在腺泡细胞中被特有地表达并且在不同的发育阶段有渐进性的过程来表达这些基因。然而在腮腺发育阶段当α-淀粉酶RNA的稳定水平与*Amy*-1基因的表达呈现正比时，PSP基因的表达不遵循这种方式。PSP基因的转录在生后第12天达到成人的水平。但是mRNA的表达只有成人水平的1/50，这表明在它的mRNA被累积之前，它的基因很可能已被积极地转录了。翻译的mRNA通常被运输到生后12天的年轻及成年动物的胞浆中，但被转录的PSP基因的大小是不相同的。

这两种类型mRNA大小的不同是因为生后12天的腮腺中的PSP mRNA有一个多聚腺苷酸尾(polyA)。polyA表明mRNA新近到达胞浆的数量，因为随着mRNA成熟，其分子量是缩短。因为新生的PSP转录和输出在生后第12天是非常有效的，所以当mRNA到达胞浆时它的处理（缩短）可能依赖于在不同发育阶段的转换率，例如：在10天到21d这个阶段，腮腺浆液细胞经历着粗面内质网的很大的精细调整，很有可能在生后10天这个阶段PSP mRNA到达所有浆液性细胞的胞浆中，但只有在那些分化良好的RER的浆液性细胞中累积起来，这解释了在12天时PSP mRNA达到最低量的原因。在相应RER不存在的情况下，通过何种细胞识别和更新编码分泌作用的蛋白质的mRNA的机制尚不清楚。因为这两种基因不存在完全的相似性，而只是有24bp片段在PSP和*Amp*-1°5′-上游区及在CAAT-motif区周围有60%的同源性，*Amy*-1和PSP基因在发育过程中是否是受同一种机制调节。

鼠的颌下腺的激肽释放酶的发生方式已被证实。在SMG中PS（真正的激肽释放酶）mRNA到出生后10天时未发育，在30～40天时达到成年水平。相反，血管紧张肽酶原S_2 S_3 K_1和P_1要到青春期才被发现。这也证实了它们是由雄激素调节的理论。

二、胞外刺激时唾液蛋白基因的调节

唾液分泌蛋白的合成常常受到一系列刺激的影响。蛋白质数量的变化通常反映了它们的mRNA的变化。例如，用睾酮或甲状腺素刺激颌下腺会引起组织激肽释放酶的增加。激肽释放酶mRNA水平增加，说明激肽释放酶的合成增加，激肽释放酶是一种25～40kD分子量的糖蛋白，在各种组织中的分布如表12-5-2所列。由于分布不同，激肽释放酶在不同的组织中具有不同的功能。这说明，这些酶的合成与其在不同的组织中所受的不同刺激有关。例如，睾酮、甲状腺素及氢化可的松可以增加雌性大鼠颌下腺中激肽释放酶的活性及免疫活性物质的含量，但是其肾脏中这些物质的活性和含量并不增加。而且睾酮所诱导的小鼠激肽释放酶基因的表达在纹状管和颗粒状管中是不同的。

用β-肾上腺素体内慢性刺激会导致腮腺和颌下腺的肥大和增生。这些组织的改变所伴随的更进一步的变化是富脯蛋白、淀粉酶、腮腺分泌蛋白、富谷蛋白和*cystatin*2基因表达的调节。在用异丙肾上腺素处理10天后，富脯蛋白mRNA水平会有较大的增高，并于第三天后达到最高水平。另一方面，在用异丙肾上腺素处理2天之后，淀粉酶水平比未处理组减少约36%，并且在处理期间维持在低水平。在用异丙肾上腺素处理期内，淀粉酶与富脯蛋白两者的基因表达是一致的。应用异丙肾上腺素处理鼠的细胞核的体外转录实验已经显示，异丙肾上腺素可以影响富脯蛋白、α-淀粉酶和腮腺分泌蛋白mRNA的水平及其转录。在颌下腺异丙肾上腺素对*cystatin* 2基因的表达也有影响。*cystatin*2基因在胚胎2天及出生10天的大鼠中均没有表达。在出生后21天仍没有*cystatin*2的转录，在28天时达较高水平，在32天时急剧减少到几乎不能够检测到。如果发育成熟的鼠用异丙肾上腺素处理4天，那么*cystatin* mRNA的水平会增高。

到目前为止，所有的研究都表明，用β-肾上腺素刺激，几乎所有的唾液蛋白基因的mRNA水平都会有所改变。这些基因mRNA数量的改变都是通过转录来调节的，并且是由cAMP介导的。基因转录可以被cAMP调节，也可被一些能增加cAMP的药物如异丙肾上腺素所调节。这些基因包括肾上腺髓质的酪氨酸羟化酶，肝脏中的GTP酶、生长抑素，以及抑制一些垂体激素释放的下丘脑肽cAMP通过一种保存的cAMP反应元件（CRE）介导这些基因的激素诱导从而出现在它们的启动区。这种被称之为CREB的核蛋白已经显示出与鼠生长抑素基因及其基因转录调节的CRE具有高的亲和

力。体内研究表明，CREB蛋白在Ser-133上的磷酸化是诱导转录的关键。

对鼠富脯蛋白基因5′端的研究显示，启动子的结构与许多基因相类似。ATATAA区定位从AUG起始端和CAAT未编码区自边缘区97bp上游区64bp处，此外，cAMP基因调节序列位于640bp～622bp处。而且，小鼠和大鼠富脯蛋白基因5′末端具有高度的同源性。腮腺分泌蛋白基因启动子结构也与其他基因相似，ATATAA区和未编码的CAAT区位于自转录起始端82bp处。猿猴病毒SV40序列与多瘤病毒增强子序列具有同源性，这些序列所代表的意义目前仍然未知。可是，转染实验表明，腮腺分泌蛋白启动子需要有腮腺特定的转录因子而并不是一般所知的因子。由于在发育期间及受β-肾上腺刺激时腮腺分泌蛋白与淀粉酶基因表达相一致，人们就对这两种基因的5′末端进行了比较。两者均在5′末端上游区-130bp处包含有一个24bp的元件，在CAAT内编码区有60%的同源性。这样一种序列及与此序列相关的转录因子以及由此而引发的对两种基因的调控，目前仍然未知。富脯蛋白、淀粉酶、腮腺分泌蛋白、富谷蛋白和*cystatin*2基因的表达是否与异丙肾上腺素介导的唾液腺形态改变（增生/肥大）有关，目前亦不清楚。

最近的研究表明，巨噬细胞、甲状腺细胞，C_6胶质瘤细胞可以启动一组细胞即刻早期基因如原癌基因*c-fos*的表达。此为信号传导事件中的一部分，并与基因表达改变的细胞刺激相联系，导致细胞增殖、分化。因面，人们对大鼠唾液腺异丙肾上腺素诱导的*c-fos*基因的改变进行了研究。

原癌基因*c-fos*与鼠骨肉瘤病毒基因*v-fos*基因的细胞是同源的。*c-fos*在羊膜、卵黄囊、胎盘中具有较高的表达，且在妊娠中期，出生前、出生后、小鼠的肝脏中均有所表达。在使细胞生长和增殖的环境中，都可以诱导*c-fos*的表达。在任何情况之下，这种诱导都是快速而且短暂的。*c-fos* mRNA通常在25～45分钟达高峰，去除刺激后在2小时之内恢复至基础水平。*fos*蛋白在mRNA出现后合成并具有2小时的半衰期。

各种细胞外刺激（如佛波醇酯、EGF、PDGF、NGF和FGF，及第二信使cAMP、Ca^{2+}，钙调蛋白）在不同组织和细胞中可诱导*c-fos*的表达。这说明*c-fos*是受体-配体之间反应的一种直接产物。*c-fos*影响细胞增殖、分化的机制可能是由控制这些过程的靶基因的转录速度所调节的。因此，*c-fos*蛋白是一种转录因子。转录因子，如前面所提到的CREB，是基因启动区域具有高度特异性的小片段DNA序列。*fos*蛋白复合物所辨认的序列是TGAG/CTCA，首先被描述为AP-1（活性蛋白-1）fos蛋白与jun蛋白形成稳定的复合物，jun蛋白是*jun*基因家族的产物，并且与AP-1 DNA序列相类似。fos/jun复合物是由两个含有氨基酸的七价重叠的2个螺旋区域相互作用所形成的。

人们已经研究了体外用异丙肾上腺素刺激鼠腮腺腺泡细胞或者用异丙肾上腺素口服后*c-fos*基因的表达。cDNA探针运用、Northern印迹分析可获得完整的鼠*c-fos* cDNA的克隆。从大鼠、小鼠、人类细胞中分离的基因，对其DNA序列分析显示具有高度的一致性。此外，在*c-fos*基因启动区有cAMP反应元件存在，其氨基酸分析显示，cAMP依赖性激酶靶序列。*c-fos*基因mRNA水平提示，在用异丙肾上腺素后60分钟，鼠*c-fos* cDNA在其腮腺腺泡细胞中被高度诱导，但在用异丙肾上腺素缓慢刺激时，在腮腺中不能检测到*c-fos*转录。这提示，尽管用β-肾上腺能受体刺激后早期可以诱导*c-fos*表达，但是，这种癌基因的表达与唾液腺细胞的增殖并不相关。用异丙肾上腺素和cAMP刺激后30分钟内*c-fos*的表达大大增加，但*c-fos*并不会即刻引起细胞的增殖或分化。总之，这些结果都说明，连发育期或受到细胞外刺激时都会引发腮腺特异性基因的表达。在此过程中，腮腺特异性转录因子可能是必需的，它不是一种像fos/jun蛋白复合物的普通因子。fos/jun复合物可能参与靶腮腺基因的调节，而靶腮腺基因又会影响组织特异性基因的转录，因而导致细胞的增殖和分化。这样一种假说可能会受到高度的怀疑，只有当腮腺腺泡细胞初级培养被提供时才能得到验证。

（武云霞）

第六章　细胞粘附分子与角蛋白的分子生物学

第一节　细胞粘附分子的基本特征

细胞粘附分子（cell adhesion molecules，CAM）是由细胞合成、存在于细胞表面或细胞外、介导细胞-细胞和细胞-基质之间相互作用的一大类分子的总称，主要作用为维持组织的完整性和调节细胞的运动，促进细胞粘附、增殖、移动和浸润；调节大多数生理和病理过程，包括胚胎发育、伤口愈合、内环境稳定、炎症、骨吸收和肿瘤生长与转移等。根据 CAM 的结构和功能将 CAM 分为六大类：①整合素（integrins）家族；②选择素（selectins）家族；③免疫球蛋白超家族（immunoglobulin superfamily）；④钙粘附素（cadherins）家族；⑤CD44；⑥细胞外基质分子。

一、整合素家族

Pierschbacher 和 Ruoslahti 于 1983 年首先描述了纤连蛋白（fibronectin）的细胞表面受体，1986 年，Tamkun 等在详细研究了鸟的纤连蛋白受体（含 α 亚单位和 β 亚单位的跨膜糖蛋白复合体）后，首先使用了“整合素”这一术语，意指该复合体是一个完整的膜结构，可能有组织细胞外基质和细胞骨架的作用。随后，有相似结构和功能特征的其他几个分子也被证实，于是 1987 年 Hynes 提出了“整合素家族”这一正式术语。即整合素是一族由 α 链和 β 链通过非共价键连接的糖蛋白。α 亚单位的分子量介于 120 和 180kD 之间，β 亚单位的分子量介于 90 到 110kD 之间。α 亚单位和 β 亚单位都是跨膜蛋白，具有疏水跨膜片段和与细胞骨架作用的胞浆结构域。

（一）分类

目前，已发现 16 个 α 亚单位和 8 个 β 亚单位，它们组合成至少 20 种异二聚体整合素。每个 α 亚单位可以和一个以上 β 亚单位结合，而且 α 链和 β 链存在选择性剪接，因而增加了这一家族的复杂性。Hynes 依据一个共同的 β 亚单位把整合素家族分为整合素亚家族（表 11-6-1），每一亚家族内由独特的 α 亚单位决定配体特异性。这些亚家族包括细胞外基质受体的极晚期抗原（VLA）家族或 $\alpha\beta_1$ 亚家族、白细胞粘附分子的 $\alpha\beta_2$ 亚家族、$\alpha\beta_3$ 细胞粘附蛋白亚家族、$\alpha\beta_4$ 上皮整合素亚家族和 $\alpha\beta_D$ 果蝇位置特异抗原。β_1 亚家族成员一般粘附结缔组织大分子如纤连蛋白、层粘连蛋白和胶原蛋白；β_2 亚家族的三个成员是白细胞整合素，参与炎症和免疫反应中细胞-细胞间的相互作用；β_3 亚家族参与结合血管配体如纤维蛋白原，von Willebrand 因子，血小板反应蛋白及玻连蛋白。

（二）结构和功能

1. 整合素的结构特征　每个整合素分子包含一个 β 亚单位和一个 α 亚单位，二者之间为非共价键结合。α 亚单位和 β 亚单位皆为Ⅰ型跨膜糖蛋白，包含一个大的氨基末端细胞外延伸部分、一个短的疏水跨膜序列和一个短的羧基末端胞内结构域。细胞外结构域依赖阳离子与细胞外基质成分或其它胞浆膜受体相互作用，细胞内结构域与细胞骨架中的肌动蛋白和信号转导蛋白如蛋白激酶和钙结合蛋白相互作用。

2. 整合素 α 亚单位的一般结构　α 亚单位由一个大的细胞外结构域、一个跨膜序列和一个短的胞浆内结构域构成。按是否有插入结构域或“Ⅰ”结构域把整合素 α 亚单位分为两种类型：包含“Ⅰ”结构域的 α 亚单位有 α_1（鼠），α_2，LFA-1，Mac-1 和 p150；不含“Ⅰ”结构域的 α 亚单位有 α_4，α_5，α_v 和 $\alpha_{Ⅱb}$。“Ⅰ”结构域是 206 个氨基酸的插入序列，与Ⅵ型胶原蛋白、von Willebrand 因子、鸡软骨基质因子和补体因子 B、C_2 中的结构域具有同源性。因为含“Ⅰ”结构域的整合素通过该保守区域与各种细胞外基质分子作用，故“Ⅰ”结构域可能参与细胞外基质的组织和装配。总之，不含“Ⅰ”结构域的 α 亚单位在翻译时或翻译后裂解为二硫键连接的重链和轻链。

表 11-6-1 哺乳动物整合素受体家族

β亚单位	亚家族或来源	α亚单位	配体	RGD敏感性
β_1	细胞外基质受体（最晚期抗原，VLA）	α_1	层粘连蛋白，Ⅰ和Ⅳ型胶原蛋白	−
		α_2	Ⅰ-Ⅳ型胶原蛋白，层粘连蛋白	−
		α_3	层粘连蛋白，Ⅰ和Ⅳ型胶原蛋白，纤连蛋白	−
		α_4	纤连蛋白（ⅢCS），血管内皮细胞粘附分子-1	
		α_5	纤连蛋白	+
		α_6	层粘连蛋白	
		?	肌腱蛋白	+
β_2	LAF（Leu cams）	α_L（LFA-1）	细胞间粘附分子-1，细胞间粘附分子-2	
		α_M（MAC-1）	C3bi，x 因子，纤维蛋白原	+
		α_x（P150/95）	?	−
β_3	细胞粘附素	α_v	玻连蛋白，纤维蛋白原，骨桥蛋白，von Willebrand 因子，血小板反应蛋白	+
		αⅡb（gp）	纤维蛋白原，von Willebrand 因子，玻连蛋白，纤连蛋白	+
β_4	上皮，Schwann 细胞	α_6	层粘连蛋白?	
β_5（s，x）	骨肉瘤	α_v	玻连蛋白	+
Bn	成神经细胞瘤	α_v	Ⅰ型胶原蛋白，纤连蛋白	+
β_p	淋巴细胞	α_4	?	?

目前研究的所有α亚单位均拥有纯化的金属结合结构域。钙可防止蛋白酶消化，提示钙结合整合素可能诱导整合素三级结构产生构象变化。纯化的纤连蛋白受体在钙缺乏时不能与纤连蛋白包被的底物结合，提示：整合素-配体的相互作用需要钙。但是，细胞粘附纤连蛋白包被的乳汁珠或可溶性纤连蛋白粘附细胞时不需要钙，因而，目前钙在整合素介导的粘附事件中的确切作用尚不完全清楚。镁离子可促进纤连蛋白与$\alpha_5\beta_1$整合素紧密结合，这种特性被用来纯化整合素。

3. 整合素β亚单位的结构　如α亚单位一样，β亚单位也由一个大的细胞外结构域，大约占该分子的90%、一个疏水的跨膜序列和一个短的位于羧基末端的胞内结构域组成。对精-丙-天冬-丝氨酸（RGDS）敏感的整合素（表11-6-1）的RGDS结合区位于β亚单位的氨基末端附近，每个β亚单位还含有4个富含半胱氨酸的影响分子三级结构和分子刚性的重复序列。

β亚单位的胞内结构域有47个氨基酸，其一级结构具有显著的种间保守性，人和鸡β_1亚单位的胞内结构域的一级结构具有88%的同源性。人β_1亚单位的胞内结构域含有2个酪氨酸残基，其中一个酪氨酸残基所在序列与上皮生长因子（EGF）受体的胞浆结构域、*neu*癌基因蛋白和胰岛素受体中的酪氨酸激酶底物序列具有同源性，此酪氨酸残基被位于培养细胞和底物接触部位的酪氨酸激酶和粘附部位附近的酪氨酸激酶磷酸化后，可能调节β_1亚单位和胞浆分子的相互作用，通过整合素介导使细胞骨架进行有序排列。

整合素的基本功能是把细胞周围的细胞外分子或跨膜蛋白与细胞内骨架网连接起来，促进与细胞扩散和运动有关的细胞附着的变化，也使细胞外基质成分影响细胞内基因表达从而影响细胞的增殖和分化。β亚单位可能主要涉及构成细胞骨架的细胞内连接机制。

体外实验中β亚单位的胞浆尾部可和踝蛋白（talin）作用。踝蛋白对粘着斑蛋白（vinculin）和肌动蛋白（actin）有中度亲和力，这3种分子都与局部接触有关，因而，踝蛋白和粘着斑蛋白可能是连接整合素和肌动蛋白的中间分子（图11-6-1）。但是，β_1亚单位或β_3亚单位也可直接与辅肌动蛋白（α-actinin）相互作用。应用亲和色谱法，发现α辅肌动蛋白与β_1亚单位胞浆尾部的752～798残基相应的合成肽结合，α辅肌动蛋白和肌动蛋白的整合素粘附位点不同，α辅肌动蛋白的整合素粘附部位位于其蛋白水解片段内。α辅肌动蛋白也粘附于从鸡砂囊、人血小板纯化的GPⅡb/Ⅲa。α辅肌动蛋白对完整的整合素异二聚体的亲和力比对合成

肽的亲和力小100倍，提示α亚单位可能对结合事件有一定影响。这些观察表明：整合素受体和F肌动蛋白的胞浆联系可能有两种机制，第一种机制可能涉及中间胞浆蛋白——踝蛋白和粘着斑蛋白，而第二种机制涉及整合素和α辅肌动蛋白之间的相互作用。已发现局部接触部位存在其他蛋白，包括fibulin、fimbrin、张力蛋白（tensin）、200kD的糖蛋白和82kD的糖蛋白，提示也可能存在其他的联系机制。

（三）整合素-配体结合事件的调节

整合素与配体结合涉及到α和β链，配体的特异性主要由α链决定，α链上有与配体结合相关的阳离子结合位点，与配体结合依赖于阳离子的存在（Ca^{2+}和Mg^{2+}）。细胞外基质配体包括胶原蛋白（collagen）、层粘连蛋白（laminin）、缰蛋白（kalinin）、纤连蛋白（fibronectin）、玻连蛋白（vitronectin）、肌腱蛋白（tenascin）、触觉蛋白（entactins）、纤维蛋白原（fibrinogen）和von Willebrand因子。这些配体常常有特征性的氨基酸序列，最常见的是精-谷-天冬氨酸三肽序列（RGD）。尽管配体多种多样，但不同的整合素结合配体的方法相似，均识别基质蛋白的RGD序列。几个整合素可结合相同的配体，一个整合素也可结合多种配体，但是，不同整合素识别相同配体可能介导不同的功能，此时整合素胞内结构域启动不同的信号途径。

细胞-细胞外基质相互作用受细胞内和细胞外的分子事件调节。位于局部接触部位附近的蛋白水解酶可降解细胞外基质的组成分子，这些酶包括纤维蛋白溶酶活化因子（尿激酶）、胶原蛋白酶和基质水解酶。一些影响细胞形态的转化病毒也诱导降解纤连蛋白的蛋白酶的表达。一种名为calpain Ⅱ的钙依赖蛋白酶已经定位于局部接触的胞浆面附近，该酶可把踝蛋白裂解为两个片段，说明细胞内钙可能调节踝蛋白的蛋白水解，从而影响整合素介导的细胞外基质和细胞骨架间联系的完整性，因而，细胞内和细胞外的酶可改变整合素介导的结合事件。

如前所述，β亚单位的胞浆尾有一个酪氨酸磷酸化位点。在正常细胞的局部接触区发现含磷酸化酪氨酸的蛋白浓度较高。在从Rous肉瘤病毒转化细胞获得的整合素中也发现磷酸化酪氨酸的水平升高。提示整合素受体的磷酸化可能调节整合素结合事件。

上调或下调整合素分子表达的制剂可影响整合素结合事件。各种生长因子可能分别调节不同整合素的表达，实际上，这些生长因子的生物活性是由整合素-配体的相互作用介导的。在几株细胞系中转化生长因子（TGF）-β调节整合素的不同表达，在PC_{12}嗜铬细胞瘤中神经生长因子选择性增加$\alpha_1\beta_1$整合素的表达，MG-63人骨肉瘤细胞经1，25-二羟维生素D_3处理后，表达更多的纤连蛋白和结合更多的纤连蛋白，提供了维甲酸可影响整合素表达的间接证据。这些结果表明生长因子通过影响整合素表达来调节细胞-细胞外基质间的相互作用。

整合素配体自身可影响整合素的表达。把培养的MG-63细胞放置于浓度逐渐增加的GRGDSP合成肽中6个月，MG-63细胞产生一株变异细胞系。GRGDSP是几种整合素的识别位点，变异的MG-63细胞系纤连蛋白受体的表达增加10倍，此受体的表达与形态的改变、碱性磷酸酶的表达、增殖率降低和细胞系形成肿瘤的能力降低有关。正常情况下角质细胞不表达纤连蛋白受体和不粘附纤连蛋白包被的底物，但当角质细胞暴露于富含纤连蛋白的底物时也表达纤连蛋白受体，这种机制允许角质细胞获得受体以便它们能在富含纤连蛋白的结缔组织、暴露的伤口中移动，作为愈合过程的一部分。

（四）整合素介导的信号传导和细胞功能的控制

整合素不仅起粘附分子的作用，而且作为激活复杂的细胞内信号传导途径的受体。几种胞浆蛋白与整合素有明确关系，包括踝蛋白、α-辅肌动蛋白、粘着斑蛋白和浆膜蛋白IAP-50及大量的细胞浆激酶，因此，整合素是细胞外基质和细胞骨架间跨膜连接的桥梁。

整合素介导的细胞对细胞外基质蛋白的粘附可由外向内传递信号，引起整合素胞浆结构域的变化，从而产生多种后配体结合事件，如细胞分化、细胞移动、细胞增殖、局部粘附形成和诱导基因表达。整合素-配体相互作用引起的细胞内事件包括Na^+/H^+ antiporter的活化、酪氨酸蛋白的磷酸化、钙流的改变、转录因子的活化、paxillin的磷酸化、局部粘附激酶和其他几种胞浆蛋白的磷酸化。细胞粘附到纤连蛋白时成纤维细胞激酶活化，核转录因

子磷酸化并被激活。

相反地，在由内向外的信号传导中，基本的细胞信号通过整合素胞浆结构域调节细胞外结构域的配体结合性质。整合素的α链和β链的胞浆结构域中存在酪氨酸、丝氨酸和蛋氨酸残基，提示它们可能是酪氨酸和丝氨酸/蛋氨酸激酶的底物。整合素磷酸化的变化将影响其粘附功能和与细胞骨架蛋白的关系。

（五）皮肤和口腔粘膜中整合素的表达

复层鳞状上皮主要表达整合素 β_1 家族和 $\alpha_6\beta_4$ 及 $\alpha_v\beta_5$，这些整合素参与细胞-细胞和细胞-基质间的相互作用、细胞移动和细胞复层化，有助于终末分化（表 11-6-2）。

1. 表皮中整合素的表达　正常人角质细胞表达 $\alpha_2\beta_1$ 整合素、$\alpha_3\beta_1$ 整合素、$\alpha_5\beta_1$ 整合素、$\alpha_v\beta_5$ 整合素、$\alpha_6\beta_4$ 整合素、$\alpha_v\beta_6$ 整合素。正常表皮以极性方式表达整合素 $\alpha_2\beta_1$、$\alpha_3\beta_1$、$\alpha_v\beta_5$、$\alpha_6\beta_4$，表达局限于基底细胞。$\alpha_6\beta_4$ 整合素为半桥粒的构成成分，局限于基底细胞的基底面，与层粘连蛋白结合。$\alpha_2\beta_1$ 整合素和 $\alpha_3\beta_1$ 整合素局限于细胞侧面，可能参与细胞-细胞间相互作用和细胞-基质间粘附。$\alpha_v\beta_5$ 表达于生长移动的角质细胞的基底面。在培养的角质细胞中，β_4 的抗体阻止细胞-基质粘附，β_1 的抗体阻止侧方侵袭。

$\alpha_5\beta_1$ 整合素表达于培养的角质细胞，其 mRNA 的下调与终末分化有关，在培养的表皮细胞中加入纤连蛋白可阻断其终末分化，说明纤连蛋白受体的占位减少是终末分化的信号。体内 $\alpha_5\beta_1$ 整合素上调见于急性创伤和增殖性皮肤病，在这些状态下，整合素可表达于基底上层细胞。

表 11-6-2　鳞状上皮表达的主要整合素

整合素	主要配体	粘附功能
$\alpha_2\beta_1$	I 和 IV 型胶原，层粘连蛋白	细胞-基质，同型
$\alpha_3\beta_1$	层粘连蛋白 1 和 5，纤连蛋白，胶原	细胞-基质，同型
$\alpha_5\beta_1$	纤连蛋白	细胞-基质
$\alpha_6\beta_4$	层粘连蛋白 1 和 5	半桥粒
$\alpha_v\beta_5$	玻连蛋白	细胞-基质
$\alpha_v\beta_6$	纤连蛋白，肌腱蛋白	细胞-基质

TGF-β 存在于皮肤和粘膜创口内，它上调 $\alpha_5\beta_1$、$\alpha_v\beta_5$ 和 $\alpha_2\beta_1$ 的表达，诱导 $\alpha_v\beta_6$ 从头表达，刺激角质细胞向纤连蛋白和玻连蛋白移动。

2. 口腔粘膜中整合素的表达　口腔粘膜内 β_1 和 β_4 的表达与皮肤相似，α_2、α_3、α_6、β_1 和 β_4 亚单位呈高表达，而 α_5 和 α_v 亚单位的表达弱而且可变化。所有亚单位在基底层表达最强，在基底上层也有广泛表达，特别在口底和舌侧缘，反应了口腔上皮更新率增加。α_2、α_3、α_5、α_v 和 β_1 亚单位通常分布于细胞周围，而 $\alpha_6\beta_4$ 整合素则集中于基底细胞的基底面，$\alpha_v\beta_5$ 整合素表达于基底层、基底上层和棘细胞层。整合素在口腔内的不同部位表达相同。与皮肤一样，在创口愈合过程中，α_v 表达显著增加，$\alpha_v\beta_6$ 整合素从头表达。

3. 角质细胞整合素的功能　粘附细胞外基质；介导细胞-细胞粘附；调节上皮复层化；调节终末分化；控制细胞移动；作为真正的信号受体。

二、选择素家族

最近，学者们认识到与植物血凝素结合的蛋白在白细胞和内皮细胞相互作用中的重要性。根据这些蛋白的选择性分布和氨基末端有植物血凝素结构域，把这些蛋白命名为选择素。

（一）选择素的结构

选择素由一个末端的植物血凝素结构域，一个上皮生长因子样结构域，补体结合结构域（包括约 60 个氨基酸），一个跨膜区和一个胞浆区组成。

（二）选择素的分类

目前已发现三种选择素，根据选择素原始来源细胞类型的不同，三种选择素分别被称为 L-选择素（来源于白细胞），P-选择素（来源于血小板），E-选择素（来源于内皮细胞）。选择素参与白细胞、血小板和内皮细胞之间的粘附。

1. L-选择素　L-选择素含 2 个补体结合结构域，是第一个被鉴定的选择素。L-选择素是唯一存在于细胞表面的选择素。L-选择素由大多数白细胞包括一些淋巴细胞、多形核白细胞、单核细胞和其他的髓样细胞表达。幼稚 T 细胞表达高水平的 L-选择素，但记忆 T 细胞的表达呈双峰分布。L-选择素的大鼠单克隆抗体能阻断大鼠体内淋巴细胞与外周淋巴结毛细血管后小静脉的高立方形内皮细胞结合，但在淋巴样组织如 Peyers 斑中却不能阻断粘附，因此，L-选择素被称为淋巴结的归巢受体。L-选择素还参与多形核白细胞进入炎症病损区。

2. P-选择素　P-选择素含 9 个补体结合结构

域，存在于血小板的 α 颗粒和内皮细胞的 Weibel-Palade 体中。P-选择素仅在用凝血酶、组胺或弗波酯（phorbol ester）激活的细胞表面表达。

3. E-选择素　E-选择素含 6 个补体结合结构域，最初被认为是炎症皮肤内皮细胞上的活化抗原。这一选择素不仅由多形核白细胞浸润部位的内皮细胞表达，而且也由单核细胞浸润为主的组织的内皮细胞表达，如类风湿性关节炎。正常皮肤小血管和未受刺激的人脐静脉内皮细胞不表达 E-选择素，然而，大多数较大血管（如主动脉）的内皮细胞都表达 E-选择素。

（三）选择素的配体

三种选择素结合三组碳水化合物：①与 Lewis X（sLe^x）和 Lewis a（sLe^a）有关的寡糖；②磷酸化单糖和磷酸化多糖；③磺化多糖。E-选择素和 P-选择素两者都结合 sialyl Lewis X，L-选择素给 E-选择素和 P-选择素提呈 sLe^x

此外，在人的血浆中检测到 E-选择素，P-选择素和 L-选择素的循环形式。P-选择素由血小板分泌，在血浆中的水平较高（1.6μg/ml），能结合中性粒细胞。可溶型选择素不表达 EGF 结构域上的抗原决定簇，所以选择素的可溶型和膜型的构象不同。

三、免疫球蛋白超家族

免疫球蛋白超家族是同源分子的大家族，介导细胞识别。这一家族的突出特点是结构域中有一个被二硫键包绕的多肽链的压缩区域，家族成员包括：细胞间粘附分子-1（ICAM-1）、ICAM-2、ICAM-3、淋巴细胞功能相关抗原-3（LFA-3）和血管细胞粘附分子-1（VCAM-1）。

（一）ICAM-1

ICAM-1（又名 CD_{54}）最初被描述为淋巴细胞活化的标志，外周血白细胞表达较弱，但 T 细胞和 B 细胞在受到丝裂原刺激后，ICAM-1 表达显著上调。

ICAM-1 为弯曲杆状，长约 18.7nm，含有 1 个 55kD 的跨膜核心蛋白和 5 个可变的高度糖基化的免疫球蛋白样结构域。

在人的正常组织中，表达 ICAM-1 的细胞有：血管内皮细胞、牙龈结合上皮、胸腺上皮细胞、成纤维细胞、淋巴样组织中的巨噬细胞和其生发中心的树突状细胞、扁桃体粘膜上皮细胞和朗格汉斯细胞。

ICAM-1 可以结合许多配体，包括 $\alpha_1\beta_2$、$\alpha_2\beta_2$ 整合素和鼻病毒。这三个配体在 ICAM-1 上的结合部位是不同的：$\alpha_1\beta_2$ 整合素结合 ICAM-1 氨基末端免疫球蛋白样结构域，鼻病毒结合相同的结构域，$\alpha_2\beta_2$ 整合素结合 ICAM-1 第三个免疫球蛋白样结构域。实验证明，RR1/1 抗体和 CL203.4 抗体以相似的亲和力结合 ICAM-1 的两个分散的抗原决定簇，其抑制多种 ICAM-1 介导的细胞功能的能力不同，说明结合 ICAM-1 的不同部位将导致不同的功能。β_1 整合素和 ICAM-1 的胞浆结构域都结合 α-辅肌动蛋白，故 α-辅肌动蛋白为白细胞在上皮细胞之间游走提供了一个稳定的立足点。

ICAM-1 的循环形式（cICAM-1）仍有结合 $\alpha_1\beta_2$ 整合素的能力。在人类 T 细胞白血病病毒 1 型相关的骨髓病、成人 T 细胞白血病、恶性黑色素瘤和银屑病患者血清中观察到 cICAM-1 的水平升高。

（二）ICAM-2

实验中发现，有时 ICAM-1 的抗体不能抑制 I-CAM-1 与 $\alpha_1\beta_2$ 整合素结合，这就导致了第二个 $\alpha_1\beta_2$ 整合素配体的发现。第二个 $\alpha_1\beta_2$ 整合素配体与 ICAM-1 同源，被命名为 ICAM-2。

ICAM-2 有 1 个 33kD 的核心蛋白和两个免疫球蛋白样结构域，能与 $\alpha_1\beta_2$ 整合素结合，但不能与 $\alpha_2\beta_2$ 整合素结合。内皮细胞可表达 ICAM-2 而多形核白细胞则不表达 ICAM-2。ICAM-2 是静止内皮细胞上 $\alpha_1\beta_2$ 整合素的主要配体，在淋巴细胞的生理性再循环中起重要作用。

（三）ICAM-3

ICAM-3 是 $\alpha_1\beta_2$ 整合素的第三个配体。ICAM-3 的核心蛋白的分子量为 87kD，同 ICAM-1 和 ICAM-2一样，ICAM-3 是一个高度糖基化的蛋白。ICAM-3 与 ICAM-1 同源，也含 5 个免疫球蛋白样结构域。ICAM-3 在未受刺激的外周血淋巴细胞、单核细胞和多形核白细胞上表达，但在静止的或细胞因子刺激的内皮细胞上不表达。ICAM-3 可表达于肺上皮细胞，但不表达于肠上皮细胞。

（四）VCAM-1

VCAM-1 最初被认为是黑色素瘤-内皮细胞粘附的介质，VCAM-1 的主要形式有 7 个免疫球蛋白

样结构域，第一和第四结构域形成二价结合以便独立结合 $\alpha_4\beta_1$ 整合素。

在体内的正常皮肤微血管中未检测到或偶尔检测到 VCAM-1，而在体外人脐静脉内皮细胞或人皮肤微血管内皮细胞上也未检测到 VCAM-1，然而体内正常冠状动脉可表达 VCAM-1。在各种炎症病损中，VCAM-1 表达于毛细血管后小静脉内皮细胞和巨噬细胞样细胞上。VCAM-1 还可以和 E-选择素在一些毛细血管后小静脉上联合表达。在外周血淋巴细胞上不能检测到 VCAM-1，但外周淋巴结和扁桃体滤泡区的树突状细胞及胎儿胸腺的巨噬细胞亚群却表达 VCAM-1。

单核细胞和淋巴细胞通过白细胞受体 $CD_{49}d$/CD_{29}（VLA-4）与内皮细胞的 VCAM-1 结合，白细胞受体表达于淋巴细胞、单核细胞、嗜碱性粒细胞、嗜酸性粒细胞上而不表达于多形核白细胞。重组型 VCAM-1 与记忆 T 细胞的 CD_8 亚群优先结合。白细胞和内皮细胞上细胞粘附分子的表达总结于表 11-6-3。

表 11-6-3 白细胞和内皮细胞上表达细胞粘附分子

	中性粒细胞	单核细胞	淋巴细胞	内皮细胞	可溶形式
$\alpha_1\beta_2$	+	+	+	−	−
$\alpha_2\beta_2$	+	+	+	−	−
$\alpha_3\beta_2$	+	+		−	-
L-选择素	+	+	+	−	有
P-选择素		−	−	+	有
E-选择素	−	−	−	+	有
ICAM-1	−	+[a]	+	+	有
ICAM-2	-	−	+（?）	+	
ICAM-3	+	+	+	-	−
VCAM-1	−	+[b]	−	+	有

a：淋巴样组织中的单核细胞；b：炎症病损中的巨噬细胞样细胞

四、钙粘附素家族

钙粘附素家族为钙离子依赖型粘附分子，广泛存在于细胞表面，均为单链跨膜糖蛋白，主要参与特定组织或器官同型细胞间粘附。该家族既可作为受体，也可作为配体，在钙离子存在时，钙粘附素主要是通过同型分子相互作用介导细胞与细胞粘附，在邻近细胞间建立分子连接，在粘着连接部位形成拉链样结构。基于结构和功能的相似性，钙粘附素被认为是一个超家族，包括一系列成员。

（一）分类

1. 根据其组织分布特性分类　将钙粘附素家族分为 4 类：①E-钙粘附素：主要分布于内皮细胞的胞膜上；②P-钙粘附素：主要分布于胎盘组织；③L-钙粘附素：主要分布于肝脏；④N-钙粘附素：主要分布于神经组织。

2. 根据其序列特征分类　将钙粘附素家族分为 4 类：①经典钙粘附素；②桥粒钙粘附素；③原钙粘附素；④钙粘附素相关蛋白。

（二）结构

钙粘附素的典型结构包括 5 个胞外重复结构域、1 个跨膜区和 1 个胞浆结构域。胞外重复结构域包含许多钙粘附素特异性重复基序，基序通常由大约 110 个氨基酸残基组成，包含多个高度保守的氨基酸序列。其粘附功能位于第一结构域的氨基末端，粘附界面在该分子的同一侧，约位于 β 折叠的 F 链中央，此处含一个保守的组氨酸-丙氨酸-缬氨酸（HAV）序列，HAV 决定粘附的特性。钙粘附素的结构和功能的多样性主要表现在胞外结构域。与胞外结构域相比，钙粘附素的胞内区结构多变。钙粘附蛋白通过与胞内连环蛋白（catenin）作用，调节和控制细胞的活动。此外，钙粘附素可能参与了胚胎发育和疾病过程中的细胞信号传导。

（三）各种钙粘附素亚家族的结构和功能特征

1. 经典的钙粘附素亚家族　其 N-端的信号序列连接一个含有蛋白酶的前序列 K/RRXKR，前序列的 N-端是细胞外结构域，前序列的 C-端为胞内结构域，二者由一跨膜片段连接。成熟经典钙粘附素的细胞外结构域具有 5 个重复序列，每一重复序列除具有共同特性外，还各有其特性。N-端第一个重复序列（EC_1）含有介导钙粘附素特异性粘附的结构域。5 个重复序列形成 4 个钙粘附素结合“袋”。钙粘附素必须与钙离子结合形成复合体才具有粘附功能，且可防止细胞外蛋白酶的作用。所有的经典钙粘附素均具有高度保守的胞内结构域，约含 150 个氨基酸，是连环蛋白的结合部位，连环蛋白连接钙粘附素与细胞结构蛋白。

E-钙粘附素是经典钙粘附素的一种，它是 120 kD 的细胞表面跨膜糖蛋白，主要由内皮细胞表达。人类的 E-钙粘附素基因位于染色体 16q22.1 上。E-钙粘附素与连环蛋白结合成复合体而行使功能，

该复合体主要位于同种上皮细胞侧面细胞连接处。连环蛋白主要分为α-连环蛋白（102kD），β-连环蛋白（88 kD），γ-连环蛋白（82 kD）3种类型。α-连环蛋白的正常表达是E-钙粘附素行使正常功能的重要条件，具有正常E-钙粘附素表达而缺乏α-连环蛋白的细胞，不能够相互粘附聚集，α-连环蛋白基因缺失和蛋白质突变，均可导致细胞解聚失去粘附。

E-钙粘附素在正常细胞中的表达是稳定的，但在癌细胞中的表达则常不稳定。E-钙粘附素的功能调节障碍与肿瘤的浸润和转移有关。E-钙粘附素或连环蛋白的异常使得肿瘤细胞容易解离，增强了肿瘤细胞的侵袭性。E-钙粘附素被认为是甲状腺癌、鳞癌、子宫内膜癌和胃癌的一种分化标志，E-钙粘附素的表达随肿瘤的不同等级和病理类型而不同。

2. 桥粒钙粘附素亚家族　其结构与经典钙粘附素非常相似，但桥粒钙粘附素的胞内结构域较长，与经典钙粘附素同源性差。这种独特的胞内序列可能有利于桥粒直接或间接地与细胞中间丝蛋白相互作用。它是角质细胞的主要细胞粘附分子。

3. 原钙粘附素和原钙粘附素相关蛋白亚家族　存在于许多非脊椎动物，如果蝇、线虫、海胆、水螅，推测每一种多功能性细胞生物均表达原钙粘附素或原钙粘附素相关蛋白。其结构与经典钙粘附素的结构相似，但没有前序列。其胞外结构域含有5个以上的在长度和序列特性方面非常相似的重复序列，这些重复序列与经典钙粘附素的EC2s或EC4s相似，但不具有经典钙粘附素EC3s和EC5s的特性；其胞内结构域序列差异较大，表明家族成员具有明显的异质性。

五、CD_{44}

CD_{44}是近年来研究较多的粘附分子家族，是一种几乎普遍表达的跨膜糖蛋白，由单一基因编码。CD_{44}介导淋巴细胞归巢、活化，细胞迁移，炎症以及肿瘤转移等。CD_{44}至少包括2种CD_{44s}分子和14种分子量不同的CD_{44v}分子，执行不同的生物学功能，CD_{44}的生物学功能多样性可能是由CD_{44}蛋白的异源性所决定。

（一）CD_{44}的基因结构

CD_{44}基因定位于人第11号染色体短臂p14-13上，定位于小鼠第2号染色体短臂上。人CD_{44}基因组cDNA长度超过50kB，至少包括20个外显子和其间的内含子。每个外显子的长度为70～210bp，内含子长度为300～420bp。CD_{44}外显子按其转录片段是否参与选择性剪接分为2种类型，一种是组成型外显子（constitution exon，C-exon），另一种是选择性剪接外显子，又称变异体外显子（variant exon，V-exon）。仅含组成型外显子的CD_{44}称为标准型CD_{44}（standard CD_{44}，CD_{44s}），它所编码的CD_{44}蛋白有4个功能区，即信号肽、N-末端细胞外结构域、跨膜区、C-末端胞浆内结构域。含变异体外显子的CD_{44}统称为CD_{44v}。各种外显子的编码区域和参与组成CD_{44}分子的情况见表11-6-4。

有10个选择性拼接外显子，总长仅1245 bp，而其内含子却长达23.6kB，在染色体DNA上跨越25kB左右。CD_{44v}转录片段插入CD_{44s}第222个密码子的第1和第2个核苷酸之间，最长可达1245bp，所编码的氨基酸序列正好位于靠近胞膜的胞外区。变异体外显子之间既可跳跃式拼接，也可连续拼接。目前已得到证实的CD_{44v}分子有10余种。

（二）CD_{44}的配体

CD_{44s}的配体主要为透明质酸，而CD_{44v}能否结合透明质酸目前仍有争论，此外层粘连蛋白、纤连蛋白以及Ⅰ型和Ⅳ型胶原等也可作为CD_{44}配体。透明质酸与CD_{44}结合，在CD_{44}介导的细胞-细胞和细胞-基质粘附以及信号传导中起关键作用，透明质酸介导的CD_{44}信号传导途径影响细胞骨架的完整性并且能够刺激细胞因子的释放。

（三）CD_{44}的生物学功能

1. 作为透明质酸受体　对克隆的人和小鼠CD_{44} cDNA序列进行分析，发现在CD_{44}结构中存在一个高度保守的氨基末端结构域，与软骨连接蛋白和蛋白多糖核心蛋白的透明质酸结合结构域之间具有高度同源性，因而提出CD_{44}可能是一种透明质酸受体，随后又检测了CD_{44s}的结合透明质酸活性及其特异性，结果表明透明质酸受体就是CD_{44}，是一种特殊的细胞粘附分子，需要激活后才能有效地与透明质酸结合。CD_{44}的胞浆结构域，特别是第305至320位氨基酸序列，是其行使粘附功能所必需的。

表 11-6-4 CD_{44}分子的基因结构

外显子序列	名称	编码区域	组成的CD_{44}分子
1～5	C-exon	5'端 200bp 非翻译区、信号肽，N-末端胞外区的 664 bp 核苷酸序列	各种CD_{44}
6～15	V-exon	胞外区	不同的CD_{44v}
16～17	C-exon	胞外区近胞膜的 80bp 核苷酸序列	各种CD_{44}
18	C-exon	跨膜区和胞内近胞膜的 9bp 核苷酸序列	各种CD_{44}
19	C-exon	胞浆内区前 9bp 核苷酸相关的3'-非翻译区（943 bp）	CD_{44}的短尾形式
20	C-exon	胞浆内区 201 bp 核苷酸序列和3'-非翻译区（154 bp）	CD_{44}的长尾形式

2. 参与淋巴细胞再循环和介导多种细胞粘附 抗CD_{44}抗体在与毛细血管后小静脉高内皮细胞结合的淋巴细胞上呈阳性表达，并且CD_{44}抗血清可有效阻断淋巴细胞结合毛细血管后小静脉高内皮细胞，所以CD_{44}参与循环淋巴细胞与毛细血管后小静脉高内皮细胞之间的相互作用。多克隆抗血清可以广泛抑制淋巴细胞和各种高内皮细胞相互作用，说明CD_{44}可能参与了淋巴细胞再循环中的多个环节。

抗CD_{44}抗体通过与红细胞上的CD_{44}作用而抑制人红细胞与T细胞粘附，证明CD_{44}参与了人红细胞与T细胞粘附，此外，CD_{44}还介导同型细胞之间的粘附作用，T细胞、B细胞或单核细胞可由CD_{44}介导而发生同型粘附作用，CD_{44}活化后的转化细胞亦可发生自身凝集现象。

3. 影响T细胞激活和增强NK细胞活性 CD_{44}分子对T细胞激活过程有增强作用，抗原刺激后CD_{44}分子表达暂时性升高。CD_{44}可触发NK细胞和加人IL-1或IL-12培养24～48小时后的T细胞发生细胞毒作用，表明它是一种触发分子，直接传导激活NK细胞的跨膜信号。

4. CD_{44}变异体与肿瘤的转移有关 CD_{44}变异体在鳞状上皮中有丰富的表达，而在头颈部鳞癌和大多数转移性肿瘤标本上，上皮型的变异体表达显著减少。

六、细胞外基质分子

（一）纤连蛋白

1. 纤连蛋白的基因结构 纤连蛋白结构基因位于人2号染色体上，为单基因编码，但其初始转录产物的选择性剪接可产生至少200种具不同生物活性的蛋白，因而又可称为“纤连蛋白家族”。编码纤连蛋白的基因具有48个外显子，其中3个有选择性剪接，即ED-A、ED-B和ⅢCS外显子。ⅢCS外显子的选择性剪接决定α_4整合素亚单位识别的受体位点的存在与否。纤连蛋白的选择性剪接有组织特异性。

2. 纤连蛋白的结构特征 正如其他许多细胞粘附分子一样，纤连蛋白的分子量很大，为440kD，包含许多结构域，这些结构域含有大量主要细胞表面成分的结合位点，这些细胞表面成分即胶原蛋白、硫酸软骨素蛋白聚糖、神经节苷脂、纤维蛋白原、DNA和其他几种整合素。

3. 纤连蛋白的分布 纤连蛋白是一组独特的细胞粘附分子，广泛分布于口腔和许多其他组织中，在血清中和许多类型细胞表面均发现了纤连蛋白。

4. 纤连蛋白的功能和应用 纤连蛋白具有组织细胞外基质的能力，尤其是参与细胞粘附作用，纤连蛋白具有纤维蛋白原和DNA结合位点，这两个位点涉及纤连蛋白参与清除损伤组织片段的调理活性。纤连蛋白还可粘附多种细菌、真菌和病毒。

由于纤连蛋白的细胞粘附活性和其粘附硬组织（包括牙本质）的能力，有人尝试使用纤连蛋白作为“胶水”重建牙龈对牙面的附着，但这种尝试在牙周膜缺失的再生中未获得明显成功。可能是由于在应用外源性纤连蛋白之前，组织已被天然纤连蛋白饱和。

微生物粘附纤连蛋白对微生物和宿主来说都是有利的，纤连蛋白粘附代表微生物定植机制，而宿主可将其用来作为吞噬细胞吞噬微生物的一种手段。已发现口腔中变形链球菌和其他口腔细菌粘附于纤连蛋白，类杆菌和其他细菌包含特异性消化纤连蛋白的蛋白酶。

（二）层粘连蛋白

1. 层粘连蛋白的结构 层粘连蛋白是高分子量的重度糖基化的蛋白，糖基化约25%～27%

(w/w)，分子量约890kD，包含三个亚单位：A链(440kD)，B_1链(220kD)，B_2链(230kD)。A链含RGD序列，B_1链含有可结合细胞层粘连蛋白受体的YIGSR序列。电镜观察发现层粘连蛋白有十字样结构。层粘连蛋白上有Ⅳ型胶原、硫酸肝素蛋白聚糖、肝素、触觉蛋白和层粘连蛋白受体结构域，以及负责细胞粘附、有丝分裂效应、细胞移动、神经生长和骨分化的结构域。

2. 层粘连蛋白的分布和功能　层粘连蛋白存在于所有的基底膜，介导上皮细胞对Ⅳ型胶原的粘附。层粘连蛋白是一种多功能蛋白，参与基底膜结构、细胞粘附、伤口愈合、转移、细菌粘附、神经生长和其他生物学功能。目前，仅知道糖基化有促进肿瘤细胞粘附的作用。

体内研究证实了层粘连蛋白具有多种功能。神经损伤致层粘连蛋白的产生增加并伴随神经元再生增加；外源性层粘连蛋白可促进人牙龈上皮细胞的移动，因而可能在伤口愈合中有作用，而层粘连蛋白抗体可抑制上皮细胞的移动，故层粘连蛋白具有趋化能力；层粘连蛋白具有与牙本质表面结合的能力，体外实验发现层粘连蛋白促进上皮细胞在牙本质表面附着，因而研究者提出了这样的假设：层粘连蛋白在上皮细胞根向移动形成牙周疾病深袋过程中起作用，层粘连蛋白抗体用于终止牙周疾病的进展具有潜在的应用价值。在临床研究中，层粘连蛋白在肿瘤相关的基底膜中量增加，在肿瘤转移时层粘连蛋白的血清水平增加，因而层粘连蛋白可以作为肿瘤发生和转移的可能标志。再者，重组基底膜检测已用于诊断肿瘤细胞的浸润性。

层粘连蛋白可结合几种革兰阳性细菌，在金黄色葡萄球菌中也证实有层粘连蛋白受体。这些研究表明层粘连蛋白可能在牙周疾病、龋病和多种其他需要细菌粘附的感染过程中有重要作用。

（三）玻连蛋白

玻连蛋白也属于细胞粘附蛋白家族，结构上含有特征性的RGD序列。1967年，从人血清中首次分离出玻连蛋白，发现它具有促进玻璃珠上的细胞粘附和扩散的功能。由于其生物学活性，将其称为“血清扩散因子”。生化和免疫分析发现它与具有相似活性的纤连蛋白不同。已发现两种不同分子量的玻连蛋白（75～78和65～70kD）。

从人血浆中分离出了“S-蛋白”，是主要的肝素结合糖蛋白，S-蛋白和玻连蛋白的cDNA序列显示它们是相同的蛋白。

1. 玻连蛋白的分布　玻连蛋白主要在肝脏合成，健康个体的平均血浆浓度为0.35mg/ml，在失代偿的肝硬化疾病时其水平可变化。

与纤连蛋白一样，玻连蛋白与疏松结缔组织的弹性纤维有关。但是，与纤连蛋白不同，在基底膜、正常的肾小球或胃肠道平滑肌细胞周围检测到玻连蛋白。玻连蛋白在皮肤中的定位随年龄的改变而有明显的变化。玻连蛋白在6岁以下的人皮肤弹性纤维中未检测到，而在13岁后的皮肤弹性纤维可检测到。暴露于日光的表皮区域其玻连蛋白的染色强度较其他区域强。根据玻连蛋白特殊分布部位和与年龄相关分布，可推测玻连蛋白有防止补体激活部位附近组织损伤的作用。

在纤连蛋白存在的纤维化区域，玻连蛋白增加，玻连蛋白尤其见于结节性硬化性Hodgkin病的淋巴结、转移癌累及的淋巴结和髓纤维化骨髓以及硬化的肾小球中，表明玻连蛋白可能参与炎症和修复过程。

近来研究发现玻连蛋白在牙周韧带中浓度高，在其他的牙周组织中的染色较弱，其意义尚不清楚。

2. 玻连蛋白在细胞粘附、免疫防御、血液凝固和纤维降解中的作用　细菌粘附是细菌定植和激活宿主免疫反应的重要起始步骤。玻连蛋白有链球菌的特殊结合部位，且与同纤连蛋白结合的部位不同，此外，玻连蛋白还介导链球菌对人上皮细胞的粘附。

在补体激活过程中，玻连蛋白对保护宿主器官免受细胞裂解起特殊作用。在通常的补体激活过程中，在C_5-C_8装配后C_9聚合，补体复合体嵌入细胞膜形成膜穿孔，导致细胞裂解。玻连蛋白与C_{5b-7}前体复合体紧密结合，阻止水溶性的SC_{5b-7}插入细胞膜，因此玻连蛋白对抗膜攻击复合体(MAC)。而且，玻连蛋白以浓度依赖方式抑制C_9本身的聚合。玻连蛋白的保护作用在富含玻连蛋白的部位特别重要，如血管壁，使这些部位可能更好地免受自体补体的攻击。

在血液凝固过程中，通过抗凝血酶Ⅲ或肝素辅助因子的作用，肝素和其他葡糖胺聚糖（glycosaminoglycans）能抑制凝血酶活性。玻连蛋白用

其肝素结合位点结合肝素上的抗凝血酶Ⅲ的结合位点而干扰这种抑制机制。这种干扰作用发生在血管壁的管腔面，因而对凝固过程有重要意义。

玻连蛋白也参与血管壁损伤后的纤维蛋白溶解的调节。在损伤后的早期阶段，玻连蛋白通过抑制纤溶系统的活化而提供血栓形成前效应。玻连蛋白可结合PAI-1蛋白，PAI-1在纤维蛋白溶酶原转化为纤维蛋白溶酶过程中有重要的调节作用。已从牛主动脉内皮细胞中分离出PAI-1-玻连蛋白复合体，此复合体的存在可能为这些血管区域提供抗纤溶的能力。

（四）肌腱蛋白

肌腱蛋白由几个研究小组独立发现，因而名称多样，如神经胶质瘤间充质基质蛋白、肌腱抗原、六臂蛋白、细胞趋化素和J-1。现在，肌腱蛋白是最常用的术语。

1．肌腱蛋白的结构　肌腱蛋白是细胞外基质中巨大的寡聚糖蛋白，包含二硫键连接的3个亚单位，分子量分别为220 kD，200 kD和190kD。电镜下观察，肌腱蛋白的主要形式是特征性的六臂寡聚体。肌腱蛋白含有RGD氨基酸序列，位于细胞结合位点内。

2．肌腱蛋白的来源和分布

（1）肌腱蛋白的来源：肌腱蛋白主要由纤维母细胞和神经胶质细胞分泌，最好的来源为胶质瘤细胞系U-251MG和鸡胚胎成纤维细胞，培养的人成纤维细胞产生很少的肌腱蛋白。在不同类型的增殖上皮细胞附近肌腱蛋白的积聚，提示上皮细胞产生刺激因子刺激邻近组织的成纤维细胞产生肌腱蛋白。此外，在胶质瘤、纤维肉瘤、骨肉瘤、鳞状细胞癌和其他肿瘤中肌腱蛋白也很丰富

（2）肌腱蛋白的分布：

1）肌腱蛋白在牙齿、软骨和骨中的分布：对牙齿发育期肌腱蛋白的分布研究发现：肌腱蛋白存在于牙间质细胞中，贯穿于牙齿形成过程。牙乳头间质染色强，即使在牙冠发育完成和牙萌出后肌腱蛋白也表达于牙髓组织。当牙乳头细胞分化为成牙本质细胞后即停止表达肌腱蛋白，牙本质缺乏肌腱蛋白。提示肌腱蛋白在硬组织形成细胞的生长和分化中起作用。

在颞下颌关节内，肌腱蛋白存在于半月板、关节面、骨、关节囊和滑膜上，肌腱蛋白在髁突和颞骨的成软骨细胞层以及这些结构的软骨层呈强表达。肌腱蛋白在颞下颌关节的分布再一次支持肌腱蛋白是软骨发生的促进因子。

肌腱蛋白在新生大鼠的颅骨中的表达提供了其在硬组织发育中的作用的又一证据。肌腱蛋白主要局限于骨、软骨和牙齿，存在于膜骨的骨外膜面和骨内膜面、软骨周围和牙髓中，而成熟骨、软骨和牙本质却缺乏肌腱蛋白。肌腱蛋白仅存在于髁突软骨的增殖和趋向成熟的细胞层。肥大的软骨缺乏肌腱蛋白。因为在骨外膜和肌肉附着区域检测到肌腱蛋白，所以认为肌腱蛋白在骨的重塑中起作用。

2）伤口愈合中的肌腱蛋白：肌腱蛋白在伤口愈合和修复中起重要作用。成人的肌肉缺乏肌腱蛋白，如果支配肌肉的神经被切断或受损伤，肌腱蛋白主要聚集在运动原终末板附近的细胞外基质中，随着神经再支配的形成，肌腱蛋白又消失。在皮肤伤口愈合过程中，肌腱蛋白聚集于肉芽组织和伤口的深层组织，在生长的表皮下也存在肌腱蛋白。当伤口完全再上皮化和伤口收缩后，肌腱蛋白又再次消失。肌腱蛋白出现于伤口再上皮化之前，可能是由巨噬细胞和白细胞等刺激所致。炎症介质TGF-β诱导培养的鸡胚胎成纤维细胞的肌腱蛋白分泌增加4倍。体外观察也发现肌腱蛋白能改变人单核细胞、B细胞和T细胞的粘附性，因而产生免疫调节效应。

（五）骨桥蛋白

以前称为骨唾液蛋白Ⅰ、BSPⅠ、2ar、分泌性磷酸蛋白1等，首先发现于骨基质中，是骨基质中含量丰富的具有细胞粘附活性的唾液蛋白。

1．骨桥蛋白的结构　用平衡沉降法测得大鼠骨桥蛋白的分子量为44kD，而从克隆蛋白序列推算其分子量为33kD。人类骨桥蛋白含314个氨基酸，其cDNA已被克隆，由cDNA推算的多肽序列与大鼠的骨桥蛋白具有65%的同源性。由于其有许多酸性氨基酸，包括9个天冬氨酸残基，因而大鼠骨桥蛋白带很多负电荷，故骨桥蛋白可以和羟磷灰石紧密结合。骨桥蛋白的RGD序列具有保守性。玻连蛋白的整合素受体可能是骨桥蛋白的受体。骨桥蛋白的氨基酸序列分析显示在其二级结构中存在一个钙结合环和两个肝素结合部位。

骨桥蛋白代表一多基因家族，已发现了骨桥蛋白的第二个基因和其编码的蛋白——骨桥蛋白2，

此外，还报道了多种具有不同性质和对生长因子表现不同的合成反应的骨桥蛋白形式，表明骨桥蛋白经历了不同程度的转录后修饰，包括磷酸化、硫酸化和糖基化，转录后修饰在调节骨桥蛋白的功能中起重要作用。

2. 骨桥蛋白的分布　用免疫组化和原位杂交方法检测，发现骨桥蛋白表达于成骨细胞、骨细胞、骨原细胞和几种组织，包括前牙本质、类骨质、肾和胎盘。骨桥蛋白的 mRNA 水平在成骨样肉瘤细胞，颅盖和肾中最高，在蜕膜的肉芽性产后子宫炎的腺体、尿道上皮和内耳的神经上皮细胞中较低，在脑和肺中最低。在骨形成过程中，在各种胎儿膜骨或软骨内生骨矿化开始前均可检测到骨桥蛋白。

3. 骨桥蛋白的功能　骨桥蛋白的生理意义迄今未研究清楚，但认为该蛋白有几种有效的作用。骨桥蛋白可能参与锚着成骨细胞在其底物上，参与骨和矿物质的代谢；骨桥蛋白的结合钙的能力可能有利于钙调节；可能参与骨的吸收过程；可能参与癌发生和转移，此外，在牙周组织中，骨桥蛋白首先增强牙龈成纤维细胞附着，此结果在发展和评价针对促进结缔组织对根面附着的新方法中有重要意义。

（六）骨连接蛋白

骨连接蛋白是磷酸化糖蛋白，与 Ca^{2+}、羟磷灰石和Ⅰ型胶原有高亲和力。尽管该分子名字意指细胞粘附活性，但这种活性还未被证实。

1. 骨连接蛋白的结构　骨连接蛋白为单肽链，SDS—PAGE 测得分子量为 43kD，而根据其 cDNA 序列推算的分子量为 33kD，在人、牛和鼠细胞中骨连接蛋白由单拷贝基因编码，在这些种属中骨连接蛋白有 90% 以上的同源性。人骨连接蛋白的 cDNA编码 286 个氨基酸，在 N 末端谷氨酸丰富的区域有一个 Ca^{2+} 结合结构域，在 C 末端侧面有两个“EF 手”区域。该蛋白也富含有种间保守的半胱氨酸残基。骨连接蛋白结构上的高度保守性决定了其在进化中的保守性。

2. 骨连接蛋白的分布　是骨中最丰富的非胶原蛋白，约占总蛋白的 15%，牙本质中有少量的骨连接蛋白。与人相比，猪、鸡和鼠骨和牙本质含骨连接蛋白较少。骨连接蛋白表达于成骨细胞、软骨细胞、成纤维细胞、血小板、基底膜、内皮细胞、上皮细胞和各种肿瘤细胞中。在鸡的胫生长软骨中，在前矿化和矿化区的软骨细胞产生骨连接蛋白，但其只在矿化区域堆积。推测由于骨连接蛋白对钙的高亲和力，故骨连接蛋白滞留于正钙化的骨基质中，骨连接蛋白和钙的堆积可加速钙化过程。在软的结缔组织包括牙周膜、骨内膜、牙髓和牙龈中也检测到骨连接蛋白，骨连接蛋白也表达于产生类固醇的细胞，包括 Leydig 细胞、Sertoli 细胞、黄体细胞和肾上腺皮质细胞。血小板可能是循环骨连接蛋白的主要来源。

在鼠胚胎发育中，骨连接蛋白的 mRNA 首先见于种植的胚泡细胞，稍后见于壁内胚层、肠粘膜下组织、表皮、Schann 细胞、成牙本质细胞和蜕膜细胞。在鼠胚胎骨形成时，骨连接蛋白 RNA 首先在骨化区和肥大的软骨细胞中检测到，稍后发现于骨髓中邻近骨基质的细胞。体外新生鼠下颌髁突的骨分化细胞中，依次表达Ⅰ型胶原、骨连接蛋白、碱性磷酸酶和骨 GLA 蛋白的 RNA。

体外胰岛素样生长因子 1（IGF-1）、TGF-β 和地塞米松刺激大鼠成骨前体细胞中骨连接蛋白的转录，这种效应可被维甲酸抑制。体内雌激素抑制大鼠骨连接蛋白和其他几种骨基质蛋白的表达。胶原蛋白和凝血酶能以剂量依赖方式刺激骨连接蛋白从人血小板中释放。因此，骨连接蛋白的表达和分泌受多种激素、生长因子和基质蛋白的调节。

3. 骨连接蛋白作用　骨连接蛋白的真正作用尚不清楚。基于其高度结合 Ca^{2+} 和Ⅰ型胶原的活性，在正矿化和矿化了的基质中堆积，认为其可能参与矿化过程。然而，骨连接蛋白也大量存在于不矿化的细胞和组织中，而且，骨连接蛋白在胚胎组织、胎儿组织、肿瘤和其他更新率高的组织中呈高水平表达，因此，骨连接蛋白在许多生物学过程中具有不同的作用，如发育、分化和组织重塑过程。实际上，与其他的基质蛋白一起，骨连接蛋白常被作为骨性分化的标志。既然在牙周疾病患者的龈沟液中检测到骨连接蛋白，故其可能作为牙周疾病诊断的有用标志。

（七）软骨连接蛋白

1. 软骨连接蛋白的结构　软骨连接蛋白是一种粘附糖蛋白，介导软骨细胞对软骨中Ⅱ型胶原的附着，是二硫键连接的三聚体结构，分子量为 175.8kD，二硫键还原后还有一 55.5 kD 的亚单

位。基于电子显微镜旋转阴影，软骨连接蛋白为致密的球形结构。尽管软骨连接蛋白的作用与纤连蛋白和层粘连蛋白相似，即促进成纤维细胞和上皮细胞的附着，但其大小、氨基酸成分、碳水化合物部分和组织定位不同。软骨连接蛋白较纤连蛋白和层粘连蛋白小，较纤连蛋白更不耐热，每二聚体中有7个碳水化合物部分，而纤连蛋白只有6个，层粘连蛋白有14个。虽然软骨连接蛋白用胶原酶、弹性蛋白酶和神经氨酸酶的处理后细胞结合活性仍稳定，用胰蛋白酶消化也需延长时间，但附着仍需完整的结构。纯化软骨连接蛋白较困难，因此该蛋白还未测序，其基因也未克隆出来。

2. 软骨连接蛋白的分布　软骨连接蛋白存在于软骨、玻璃体、人滑液和血清中，血清水平为10mg/L，比纤连蛋白约少10倍。软骨中软骨连接蛋白与V型胶原分布相似，集中于细胞和基质交界处的软骨细胞周围的基质中，不像是主要的基质成分，而是细胞相关蛋白。尽管层粘连蛋白和纤连蛋白与其胶原底物直接作用，不需要蛋白聚糖来维持基质—粘附蛋白—细胞复合体的稳定性，但是软骨连接蛋白对胶原的亲和力低得多，其稳定附着依赖于完整的蛋白聚糖，它直接结合软骨蛋白聚糖的脂多糖部分。加入硫酸软骨素葡糖胺聚糖会阻止软骨连接蛋白介导的软骨细胞附着。血清软骨连接蛋白的抗体也可阻止软骨连接蛋白对Ⅱ型胶原的附着。

滑液中的软骨连接蛋白水平与白蛋白和纤维蛋白原的浓度高度相关，表明滑液中的软骨连接蛋白至少部分来自于血浆。滑液中的软骨连接蛋白可在滑液中募集软骨细胞，可能是纤维血管翳形成的介质。

尽管软骨连接蛋白-蛋白聚糖-胶原上分子(supramolecular)复合体增加软骨细胞附着于细胞外基质的稳定性，但软骨连接蛋白在疾病状态的作用仍不清楚。

(八) 纤维蛋白原

1. 纤维蛋白原的结构　纤维蛋白原是纤维素的糖蛋白前体，分子量为340kD，为二聚体，含两对三条特殊的亚单位（Aα，Bβ和γ），由一系列的二硫键连接在一起。为简单起见，其结构可看作三部分，中心结构域或E结构域，在分子的两端有两个相同的D结构域。染色体联系和序列同源性研究表明所有纤维蛋白原的三条链均从单一的祖先基因进化而来。Aα链上有两个RGD序列：RGDS和RGDF，故认为纤维蛋白原受体是整合素家族的成员之一。γ链和RGD序列在促进细胞的移动中共同起作用。

2. 纤维蛋白原的功能　是参与伤口愈合的血浆蛋白；调节血小板的凝集，在血液凝固的链式反应的起始步中是凝血酶的底物；参与炎症反应。

纤维蛋白原是伤口的细胞外基质的主要组分，这进一步支持纤维蛋白原是凝聚、粘附蛋白，而且，先天性纤维蛋白原缺乏的患者伤口愈合障碍、包被有纤维蛋白原的底物可引起上皮细胞的移动，从而促进伤口愈合，因而可以考虑用纤维蛋白原作为伤口愈合的佐剂。

纤维蛋白原具有结合几种蛋白、细胞和细菌的能力。纤维素分子有负责自身装配的结合位点，而且，其还有特殊位点以结合凝血酶、纤连蛋白的基质成分、透明质酸和整合素$\alpha_v\beta_3$。纤维蛋白原结合这些受体产生血小板-血小板粘附，发生构象变化使得$\alpha_v\beta_3$受体能结合其他粘附蛋白。除血小板外，纤维蛋白原还可结合其他细胞如单核细胞、巨噬细胞、成纤维细胞、内皮细胞和几种细菌：金葡菌，链球菌，白色念珠菌，牙龈卟啉菌和中间类杆菌。

革兰阴性厌氧菌牙龈卟啉菌和中间类杆菌可能在牙周疾病中起作用。这些细菌有纤维蛋白原结合的特殊位点，而且，这些细菌含裂解纤维蛋白原的蛋白酶。这些细菌结合纤维蛋白原，随后消化纤维蛋白原促进了这些细菌与牙周组织的结合，此外，当纤维蛋白原被细菌蛋白酶裂解后，血液凝固受损，因而产生组织破坏。

(九) 胶原蛋白

1. 胶原蛋白结构　胶原蛋白的共同的基本结构为三条卷曲链形成三条螺旋，每一圈螺旋含3个氨基酸，甘氨酸位于每个第三位。分子末端的球形区在组织的处理和分子的稳定性中起重要作用。根据其亚分子结构，胶原蛋白分为纤丝形胶原蛋白（Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅴ和Ⅺ）和非纤丝形胶原蛋白（Ⅳ、Ⅵ、Ⅶ、Ⅷ、Ⅸ、Ⅹ、Ⅻ和ⅩⅢ）。

胶原蛋白由散在于人基因组中的约20种不同的基因编码，纤丝形胶原蛋白基因较非纤丝形胶原蛋白的基因大5kB，这些基因有显著同源性，含多个内含子和外显子，大多数外显子含一个编码碱性Gly-X-Y三联体的六倍重复序列。例如：编码α_1

(Ⅰ)链的基因含41个外显子，其中大多数有一个编码Gly-X-Y三联体的六倍重复序列。在纤丝形胶原蛋白的三螺旋结构域中有4个显性突变与骨发育不全、Ehlers Danlos综合征和软骨生成有关。总之，编码纤丝形胶原蛋白三螺旋结构域的外显子突变危害巨大，因为正常胶原蛋白纤丝的组装受到破坏会导致致死的结构缺陷。编码非纤丝形胶原蛋白的基因的外显子和内含子较纤丝形的可变性大得多，其调节机制不同。

2. 胶原蛋白的功能　胶原蛋白是纤维蛋白的一个家族，纤维蛋白提供结缔组织的结构框架。胶原蛋白除具有支持作用外，也提供基质特异性细胞附着位点，介导许多细胞的移动、分化和增殖。胶原蛋白直接与细胞作用的途径至少有3条：①通过识别Arg-Gly-Asp-Thr序列的整合素受体；②通过纤连蛋白和层粘连蛋白等粘附蛋白；③通过蛋白聚糖。胶原蛋白对细胞分化的影响根据胶原蛋白的表型和特殊的细胞类型而不同。

3. 纤丝形胶原蛋白　它最具胶原蛋白特征，包括Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅴ和Ⅺ型胶原蛋白。纤丝形胶原蛋白与蛋白聚糖、糖胺多糖和纤连蛋白作用形成复杂的细胞外基质，为组织提供特异的功能。所有的纤丝形胶原蛋白均有结合纤连蛋白的结构域，然后再通过纤连蛋白中的RGD序列与特异性高亲和力的细胞表面受体结合。

(1) Ⅰ型胶原蛋白：在皮肤、韧带、肌腱和骨中，Ⅰ型胶原蛋白是最丰富的胶原蛋白，是异三聚体，含2条α_1(Ⅰ)链和1条α_2(Ⅰ)链，除软骨细胞外，其产物主要在转录水平调节。它也有调节细胞粘附的作用。成纤维细胞通过$\alpha_2\beta_1$整合素直接结合裸露的Ⅰ型胶原蛋白。Ⅰ型胶原蛋白通过与纤连蛋白的Arg-Gly-Asp-Ser细胞粘附序列相似的Arg-Gly-Asp-Thr序列结合骨肉瘤细胞，骨肉瘤细胞与Ⅰ型胶原蛋白结合使形态趋向正常，细胞骨架成分重排，说明结合胶原蛋白的细胞有连接细胞骨架成分和细胞外配体的受体。除细胞粘附序列外，Ⅰ型胶原蛋白有纤连蛋白和肌动蛋白的结合位点，还有小的蛋白聚糖硫酸软骨素和硫酸皮肤素的结合位点。这些小的蛋白聚糖调节神经嵴细胞的移动，神经嵴细胞是一群发育为许多面部结构包括成牙本质细胞和臂弓的软骨细胞的细胞群。神经嵴细胞不恰当地移动将产生面部畸形如腭裂。

(2) Ⅱ型胶原蛋白：是同三聚体，由增殖的软骨细胞产生。在软骨中为细的无序的纤维，不仅提供张力，还为蛋白聚糖、透明质酸和连接蛋白的聚集提供支架。其调节与其他的胶原蛋白不同。当细胞分化为软骨细胞时，Ⅰ型胶原蛋白合成向Ⅱ型胶原蛋白合成的转变开启。在软骨分化过程中，软骨细胞用翻译控制来调节Ⅰ型胶原蛋白合成的中止。在Ⅰ型胶原蛋白合成向Ⅱ型胶原蛋白合成的转变过程中，Ⅰ型胶原蛋白的mRNA仍存在但不翻译。Ⅱ型胶原蛋白有软骨连接蛋白和硫酸软骨素的结合位点。在缺乏蛋白聚糖时，Ⅱ型胶原蛋白对细胞或软骨连接蛋白只有低亲和力。

(3) Ⅲ型和Ⅴ型胶原蛋白：除骨缺乏Ⅴ型胶原蛋白外，通常Ⅲ型和Ⅴ型胶原蛋白伴随Ⅰ型胶原蛋白纤维存在。Ⅲ和Ⅴ型胶原蛋白在动脉粥样硬化形成中起重要作用，影响血管平滑肌细胞增殖和分化。在遭受脆骨综合征的婴儿骨内Ⅴ型胶原蛋白增加，Ⅴ型胶原蛋白干扰骨矿化。尽管Ⅲ和Ⅴ型胶原蛋白与纤连蛋白和硫酸肝素蛋白聚糖相互作用，Ⅴ型胶原蛋白对肝素和硫酸肝素的亲和力高于其他胶原蛋白、纤连蛋白或层粘连蛋白对肝素和硫酸肝素的亲和力。

(4) Ⅺ型胶原蛋白：Ⅺ型胶原蛋白较少，由三条不同的α链构成，发现于软骨和玻璃体肿瘤中。尽管还不知道Ⅺ型胶原蛋白的基因是如何被调节的，但已经知道其中一条链是α_1(Ⅱ)产物的翻译后修饰而产生的。与其结合的特殊的蛋白聚糖或粘附蛋白还未见报道。

4. 非纤丝形胶原蛋白　尽管在结构和功能上非纤丝形胶原蛋白具异质性，但其主要结构域仍然保留纤丝形胶原蛋白基本的Gly-X-Y重复序列。可分为软骨特异性胶原蛋白(Ⅸ、Ⅹ、Ⅺ、Ⅻ)和混杂胶原蛋白(Ⅳ、Ⅵ、Ⅶ、Ⅷ、Ⅻ)。

(1) 软骨特异性胶原蛋白：Ⅸ型胶原蛋白由增殖的软骨细胞产生，由三条高度同源链构成，三条链除α_1(Ⅸ)链的氨基末端结构域不同外，其余部分均相同，α_1(Ⅸ)链的氨基末端结构域的功能是粘附软骨特异性蛋白聚糖到Ⅱ型胶原蛋白纤维。尽管相同的基因编码角膜特异性Ⅸ型胶原蛋白，但启动子的选择性使用和随后选择性剪接产生角膜特异性胶原蛋白α_1(Ⅸ)链，该链不含结合软骨特异性蛋白聚糖的结构域。因而，相同基因编码两种

结构上不同的胶原蛋白，但形成特异性的细胞外基质凝聚物，决定每种组织的功能。

X型胶原蛋白仅由肥大的软骨细胞产生，表达调节发生于转录水平。尽管IX和X型胶原蛋白表达的控制受细胞外基质包围的软骨细胞的影响，但其mRNA水平的变化在特殊基因的转录水平调节。

（2）混杂胶原蛋白：

1）Ⅳ型胶原蛋白：Ⅳ型胶原蛋白见于基底膜，在基底膜处构成巨大的三维弹性网，网上有上皮细胞的结合位点。Ⅳ型胶原蛋白分子在胚胎发生和血管发生过程中对细胞移动和分化起关键作用，它也有层粘连蛋白、硫酸肝素蛋白聚糖和纤连蛋白的特异结合位点。这些成分按一定程序相互作用，以至于在合适的条件下共同孵育，自我装配形成类似体内基底膜致密板的结构。编码Ⅳ型胶原蛋白两条链的基因位于13号染色体上，头对头排列，被130bp的Ⅳ型胶原蛋白基因的启动子序列分隔开。正性和负性的cis成分和trans活化因子联合调节Ⅳ型胶原蛋白基因的转录。

2）Ⅵ型胶原蛋白：Ⅵ型胶原蛋白广泛分布于结缔组织，在其分泌以前组装成侧向四聚体，在其分泌后，在细胞外基质中组装成纵向聚合体。Ⅵ型胶原蛋白由短的三螺旋结构域和大的球性结构域构成，有广泛的二硫键交叉连接。Ⅵ型胶原蛋白微纤维促进细胞粘附和扩散。在其每一条链上均发现几个细胞结合的RGD序列，RGD肽不能抑制细胞粘附在Ⅵ型胶原蛋白上。Ⅵ型胶原蛋白的球形结构域与von Willebrand因子中的结构域相似，也与整合素受体和软骨基质蛋白的结构域相似，提示Ⅵ型胶原蛋白的球形末端可能以与von Willebrand因子、整合素受体和软骨基质蛋白相同的方式结合Ⅰ型胶原蛋白。因此，Ⅵ型胶原蛋白的功能可能是提供锚或桥的作用，锚着大的间质结构如神经、血管和胶原纤维进入周围的结缔组织。在Ⅵ型胶原蛋白的表达与细胞形态和细胞增殖能力之间有一定相关性。

3）Ⅶ型胶原蛋白：Ⅶ型胶原蛋白是上皮基底膜致密板中锚状纤维的主要成分，增强上皮基底膜对结缔组织基质的附着。在患退缩型营养不良性表皮松解性大疱病的婴儿中，唯一的异常特征是Ⅶ型胶原蛋白的异常或缺乏。

4）Ⅷ型胶原蛋白：Ⅷ型胶原蛋白是特殊的胶原蛋白，局限于特殊的细胞外基质中，如眼巩膜、脊索、骨膜和软骨膜，这些结构大多数来自神经嵴。Ⅷ型胶原蛋白缺乏二硫键交叉连接，其功能和蛋白结合特征还不清楚。

5）ⅩⅢ型胶原蛋白：ⅩⅢ型胶原蛋白见于表皮、毛囊和皮肤的甲根细胞以及关节表面和骨骺边缘。因为在ⅩⅢ基因编码区内前体RNA在5个不同位置的选择性剪接产生4种不同的α_1（ⅩⅢ）mRNA，所以ⅩⅢ型是一种独特的胶原蛋白。关于其细胞结合特性或与其他基质成分的联系一无所知。

第二节 口腔疾病与细胞粘附分子

牙周组织疾病中细胞粘附分子的作用

（一）细胞粘附分子在牙周疾病发病中的作用

体内外的研究结果表明在牙周病变的全过程中均有细胞粘附分子的参与。细胞粘附分子参与龈组织的体液免疫及细胞免疫；参与吞噬被破坏的细胞；参与纤维素沉积，从而促进病变组织的修复。可溶性细胞粘附分子影响龈组织内细胞间的相互作用，也影响龈沟或牙周袋内细菌与细胞间的相互作用。

有关多形核白细胞与上皮细胞之间相互作用，细胞粘附分子在牙周袋/龈沟环境中的可能作用还是一个有待于研究的重要领域。

（二）细胞粘附分子在牙周疾病防治中的作用

显然，细胞粘附分子在炎症和免疫反应中发挥着重要而有益的作用。可将其用于疾病的治疗以减少组织的损伤，但必须选择合适的治疗对象，且依疾病的不同选择合理的治疗方法。在真正用于临床治疗之前，尚有许多问题需要明确，包括选择合适的细胞粘附分子类型或抗原决定簇、阻断方法及治疗持续时间等。无论如何，大量的事实使我们充分相信，将来对细胞粘附分子进行选择性调节，是抗炎治疗的有效方法。对牙周病的治疗主要是选择性阻断这些分子的组织破坏作用。某些细胞粘附分子介导有益的和有害的两面作用，选择性阻断细胞粘附分子上一个配体结合的抗原决定簇而保持另一个配体结合的抗原决定簇的完整性，则可只发挥其有益作用。细胞因子或其他介质可诱导或激活局部细

胞粘附分子，这一特性有助于调节细胞粘附分子活性，减少治疗的副反应。

用反义 mRNA 技术可以获得调节基因、RNA 或蛋白质。将细胞粘附分子抗体的片段与人免疫球蛋白结合形成嵌合分子后，其半衰期较结合前的相应抗体的长得多；体外实验中用反义构建体可抑制 ICAM-1、VCAM-1 和 E-选择素的表达；细胞粘附分子的可溶性重组物或细胞粘附分子衍生肽可在蛋白质水平上对 ICAM-1 进行阻断。如果是阻断选择素，则可采用合适的糖类。目前已研制出既保留结合 iC3b 性能，又能阻断多形核白细胞结合活化内皮细胞的可溶性重组 $\alpha_2\beta_2$。

（三）整合素在口腔癌中的作用

恶性肿瘤的特征为细胞无限制生长、浸润周围组织和具有远处转移的能力。肿瘤的局部浸润和转移依赖于细胞外基质蛋白与宿主细胞的相互作用，包括受累器官的血小板、内皮细胞和其他组织，细胞产生蛋白水解酶，包括纤维蛋白溶酶原激活物和基质金属蛋白酶家族，降解细胞外基质和基底膜。

细胞增殖、粘附、浸润和移动不是肿瘤的独特行为，也可见于其他过程如胚胎形态发生、伤口愈合、滋养层种植、乳腺退化、炎症和组织重塑中，提示肿瘤细胞的病理行为是由于正常功能的调节异常所致。许多上述过程皆由整合素-配体相互作用介导。整合素表达缺失或增加可能从生理上改变细胞的粘附性质，使细胞对调节信号失去反应，导致细胞不可控制的生长、增殖和移动。

与正常细胞相比，恶性细胞的整合素表达发生了改变。但在恶性表型转化中，没有特异的整合素改变，整合素表达的改变根据肿瘤的类型不同而异。整合素表达的改变涉及肿瘤生长、浸润和转移等几个方面。

不同的口腔癌和同一口腔癌的不同区域，整合素的表达不同，但共同的是 $\alpha_2\beta_1$、$\alpha_3\beta_1$、$\alpha_v\beta_5$ 和 $\alpha_6\beta_4$ 整合素的局部或广泛的缺失，尤其在分化差的病损中。

在口腔癌中，虽然胞浆 $\alpha_6\beta_4$ 整合素表达增多可能伴随恶性程度增高，但 $\alpha_6\beta_4$ 整合素在基底细胞的基底面缺失伴随基底膜蛋白的缺失。可能口腔癌内 $\alpha_6\beta_4$ 整合素明显高表达不代表该整合素真正上调，而反应了肿瘤细胞极化 $\alpha_6\beta_4$ 整合素无力粘附半桥粒。

口腔癌较正常上皮更倾向于表达 α_v，在乳腺癌和肾癌中的 α_v 表达改变。尽管在正常上皮中，α_v 亚单位只与 β_5 链形成二聚体，但在口腔癌中，它可与 5 种不同的 β 链（β_1，β_3，β_5，β_6 和 β_8）形成二聚体。口腔癌 $\alpha_v\beta_5$ 表达减少，但 $\alpha_v\beta_6$ 从头表达。$\alpha_v\beta_6$ 也表达于创口愈合过程，因而它在细胞的移动中起重要作用。β_6 在胎儿发育时也表达且见于许多上皮肿瘤中，$\alpha_v\beta_6$ 通过 β_6 亚单位的胞浆结构域促进结肠癌细胞增殖。

缺乏 $\alpha_v\beta_5$ 的口腔癌细胞系终末分化能力下降，显示锚着独立生长的能力。用 α_v 亚单位转染该细胞系恢复了 $\alpha_v\beta_5$ 的表达，通过抑制锚着独立生长逆转了恶性表型，恢复了终末分化的能力，说明 $\alpha_v\beta_5$ 缺失使细胞对此受体传导的调节信号不发生反应，导致分化能力丧失和不能控制的生长。

口腔癌的整合素表达变化非常复杂。粘附力的缺失使细胞失去聚集力，$\alpha_v\beta_5$ 的缺失与分化减少和锚着独立生长有关，同时，$\alpha_v\beta_6$ 的从头表达和极化的 $\alpha_6\beta_4$ 的缺失在肿瘤的进展中起重要作用，但通过转染 β_4 亚单位修复缺乏 β_4 的细胞系不影响细胞的生长或细胞分化。

培养的人粘膜角质细胞表达基质金属蛋白酶（MMP-2 和 MMP-9），而整合素亚单位 β_1 和 β_3 的抗体可刺激 MMP-9 的表达。口腔癌细胞系也产生 MMP。所以，整合素在口腔癌中的作用方式可能相似，即调节蛋白分解酶的产生，使基底膜降解，细胞浸润结缔组织。

目前，还不能用整合素的表达来判断肿瘤的分级和预后，但发现 $\alpha_6\beta_4$ 表达增加的肿瘤易转移至局部淋巴结。未来对口腔癌中 $\alpha_v\beta_6$ 从头表达的研究可使我们深入理解口腔癌增殖、侵袭和转移，今后的工作应该着重探讨整合素的表达和功能是怎样调节的，尤其应该阐明 $\alpha_6\beta_4$ 和 α_v 整合素在口腔癌中的作用。

（聂敏海　武云霞）

第三节　细胞角蛋白的基本特征

细胞骨架由微丝（直径 6nm）、中间丝蛋白（直径 7～11nm）和微管（直径 25nm）组成，中间丝蛋白因其直径介于微丝和微管之间而得名，是细胞骨架的主要组分之一。Moll 等将中间丝蛋白分

为5种：①Ⅰ型为细胞角蛋白（cytokeratin），是上皮细胞的特征；②波形蛋白（vimentin），见于间充质衍生的细胞如星形细胞、血管平滑肌细胞等；③结蛋白（desmin），见于肌细胞；④神经纤维丝（neurofilaments），见于神经细胞；⑤胶质纤维丝（glial filaments），见于星形胶质细胞。

一、细胞角蛋白的分类和结构

（一）细胞角蛋白的分类

细胞角蛋白是中间丝蛋白（又名居间纤维）的组成成分。根据其分子量和等电点分为2型，Ⅰ型细胞角蛋白为酸性，分子量较小，为40～60kD，等电点为4.9～6.1，包括编号为9～20的角蛋白多肽；Ⅱ型细胞角蛋白为碱性或中性，分子量较大，为50～70kD，等电点为6.0～7.8，包括编号为1～8的角蛋白多肽。

通常，细胞角蛋白以"角蛋白对"的形式在组织中出现，角蛋白对由一个Ⅰ型角蛋白分子与另一个分子量比其高约8 kD的Ⅱ型角蛋白分子组成。各角蛋白多肽的分子量、编号、等电点及配对关系如表11-6-5。

表11-6-5 细胞角蛋白的分子量、等电点、编号和配对关系

Ⅰ型角蛋白（酸性）			Ⅱ型角蛋白（碱性或中性）		
分子量	等电点	编号	编号	等电点	分子量
64	5.4	9			
56.5	5.3	10	1/2	7.8	65/67
56	5.3	11			
55	4.9	12	3	7.5	64
51	5.1	13	4	7.3	59
50	5.3/4.9	14/15	5	7.4	58
48	5.1	16	6	7.8	56
46	5.1	17	7	6.0	54
45	5.7	18	8	6.1	52
40	5.2	19			
46	6.1	20	8		

（二）角蛋白多肽的结构

角蛋白多肽，由氨基末端结构域（头部）、杆状结构域和羧基末端结构域（尾部）组成，中间杆状结构域由α-螺旋组成，约含310～315个氨基酸残基，其大小、二级结构和序列具有很大的保守性，而各多肽之间主要表现为氨基和羧基末端的大小和序列不同。杆状结构域由4个α-螺旋束（1A、1B、2A、2B）组成，每个螺旋束拥有一个类7价序列（a-b-c-d-e-f-g）$_n$，a位和d位75%以上由非极性氨基酸残基占据，而其他位置则由极性氨基酸残基占据。7价序列易形成卷曲螺旋。4个螺旋束中间有3个接头，L_1连接1A和1B形成节段1；L_2连接2A和2B形成节段2；L_{12}连接节段1和节段2形成杆状结构域。α-螺旋束和接头的确切大小和序列决定细胞角蛋白的类型。同型中的多肽链有70%～95%的同源性，但不同型的多肽链同源性不到30%。α-螺旋束的大小不同；L_1的长度和序列不同、为非螺旋；L_{12}易形成片层；L_2为螺旋但无7价序列。1B束具有9.55个氨基酸残基的周期性，节段2具有9.85个氨基酸残基的周期性，此为决定高级结构的特征，节段1和节段2均约22nm，由接头L_{12}连接成约47nm的杆状结构域。杆状结构域的共同特征：在近1A束开始处有2～3个和节段2末端有4～5个高度保守的7价序列；在2B束中间附近的7价序列有一精确的保守的断点。末端结构域可以再分为亚结构域：H亚结构域为具有高度同源性的区域；V亚结构域为可变区；E_1和E_2亚结构域为高电荷末端。Ⅱ型角蛋白的H_1和H_2分别有36和20个氨基酸。Ⅰ型角蛋白有一短而可变的H_1亚结构域而无H_2亚结构域。复层鳞状上皮的V_1和V_2富含甘氨酸和丝氨酸，而单层上皮的V_1和V_2则富含丝氨酸和苏氨酸。E_1和E_2亚结构域均为碱性，在不同种的相同角蛋白中具保守性，而不同的角蛋白却变化很大。V_1和E_1亚结构域通常比V_2和E_2更大、更具碱性、含有更多的甘氨酸和丝氨酸。

尽管肽末端已分为亚结构域，但末端结构域的二级结构和更高级结构仍不清楚。因而，中心螺旋部分是中间纤维的均一结构的基础，而非螺旋末端负责生化特征和与相关蛋白和细胞类型特异性的细胞器相互作用。

（三）细胞角蛋白的装配

角蛋白装配的形式不太清楚，据已有的资料可作如下推测：1条Ⅰ型角蛋白多肽链与另一条Ⅱ型角蛋白多肽链形成一个两条链的卷曲螺旋分子，此两条链轴向平行，依靠7价重复序列a位和d位上的非极性氨基酸残基的疏水作用维持稳定。一对两

条链的卷曲螺旋分子进一步形成四聚体，此为在溶液中能稳定存在的最小聚合体——原丝，其直径为3nm，两条原丝缠绕形成直径4.5nm的原纤维，之后2~6条（最常见为4条）原纤维形成一条完整的中间丝。

二、细胞角蛋白的基因结构

（一）细胞角蛋白的基因结构

细胞角蛋白是由多基因家族编码，非常复杂，尽管不同角蛋白的基因差别较大，但不同种的相同角蛋白基因，尤其是内含子，却具有高度保守性。人细胞角蛋白基因位于不同的染色体上，Ⅱ型角蛋白基因位于12号染色体上，Ⅰ型角蛋白基因位于17号染色体上。目前获得的角蛋白基因通常从人cDNA文库中克隆而来，一般Ⅰ型角蛋白基因有8个外显子和7个内含子，但K_{19}例外，它有6个外显子和5个内含子。Ⅱ型角蛋白基因有9个外显子和8个内含子，K_8例外，它只有7个内含子。两型角蛋白基因图谱分别位于不同的染色体上，意味着"角蛋白对"的联合表达不是因为两型角蛋白基因在染色体上位置接近或耦联的关系，可能是通过共同的反式作用因子（可与AA（Pc）CCAAA序列结合）在转录水平调节其共同表达。

在所有角蛋白基因序列翻译起始密码的上游约30bp处均包含有TATA盒（RNA聚合酶Ⅱ的结合位点），但在上游序列中没有发现明显相同的编码基底细胞和基底上层细胞表达的角蛋白的序列。但是，在人、牛和鼠的角蛋白基因序列中发现了一致序列AA（Pu）CCAAA，此序列也存在于人套膜蛋白基因和一些乳头瘤病毒基因中，但不存在于单层上皮角蛋白基因中。该序列作为复层上皮特异因子（如CEⅠ和CEⅡ结合蛋白）的结合位点，对角蛋白组织特异性表达可能有重要作用。影响转录的其他序列有时位于内含子内。K_{10}的第一个内含子有一段具有调节功能的保守序列。其他的调节序列可能直接或间接对维甲酸、钙和其他联合调节角蛋白对表达的因子反应。

（二）细胞角蛋白基因表达的调控

细胞角蛋白的表达具有区域特异性和分化特异性，其表达受到精密地调节，角蛋白基因内一定存在调节表达的关键序列。与基因相互作用和调节基因表达的可溶性蛋白因子称为反式（trans）信号（转录激活物和阻抑物），而基因上游调节区域内的基因成分称为顺式（cis）信号。

转染研究和转基因小鼠的研究已用于探索角蛋白基因内的调节序列，两种技术通过缺失分析研究基因的部分上游调节区域。

1. 细胞角蛋白基因表达的转录水平调控

（1）转染研究：转染研究依赖于含上游调节元件的重组DNA克隆的构建，重组DNA克隆还含有目的基因或容易检测到的报告基因，常使用氯霉素乙酰转移酶（CAT）基因。只有转录激活物存在于转染细胞和它们的结合位点被包括在转染构建体内时，CAT基因才活跃表达。这是决定启动子区域大小和证实增强子序列的有效检测方法。

细胞角蛋白基因启动子位于紧邻基因编码序列的上游，包含以组织特异性、发育特异性和分化特异性方式转录必需的结合位点。许多基因有1000bp大小的启动子。增强子是短的DNA序列，可离启动子稍远，或者位于启动子内、内含子内，或者甚至位于3'侧翼序列上。增强子元件以独立位置方式增强转录，即增强子可位于下游或更上游或在非编码链上，但仍然起作用。用CAT报告基因检测，Blessing等发现牛角蛋白基因Ⅳ（与K_6相似）的启动子约600bp，在-600和-180位置之间有一个与mRNA转录开始有关的区域，该区域容许角蛋白基因在牛和小鼠上皮细胞中表达而不能在成纤维细胞中表达，因而它激活细胞型特异性表达。杂交基因构建体含牛Ⅰa（K_1）和Ⅵb（K_{10}），在此基因控制下，Ⅳ启动子和增强子稳定地转染人单层上皮细胞并高表达，受体单层上皮细胞正常时不表达这些角蛋白。

尽管转染的效率很低（2%~5%），但暂时性转染还是用来探讨角蛋白表达的有效方法。成纤维细胞中Ⅱ型角蛋白K_5的表达导致Ⅰ型伴侣K_{14}的表达，与正常分化时Ⅱ型角蛋白的表达先于Ⅰ型角蛋白伴侣表达的现象一致，说明角蛋白表达存在一些类型的交叉对调节信号，此调节似乎发生于转录后水平。当K_8/K_{18}联合表达于成纤维细胞或转化细胞时，两者均稳定和形成纤维，而单独存在时，每一种均不稳定。

(2)转基因小鼠的研究:用显微注射法把克隆DNA注入受精的小鼠卵中产生转基因小鼠是证实组织特异性基因需要的顺式作用调节序列的一种方法。

研究携带约2kB上游调节序列的人K_1基因在转基因小鼠中的表达,发现人K_1基因的表达见于皮肤,但不表达于胃、肝脏和脑。在皮肤内,K_1 mRNA和蛋白质主要见于基底上层细胞,此外,人K_1基因在发育15天时表达,与小鼠中K_1基因表达的时间相同。因而,此含K_1基因和2kB上游序列的DNA片段有一些组织特异性、分化特异性和发育特异性的信号,这些信号对小鼠上皮中的转录激活物起反应。与此相似,携带约2.5kB上游侧翼序列的K_{14}基因在转基因小鼠中以组织特异性的方式被调节。此基因正常时随分化而下调,转基因小鼠表皮基底上层细胞显著下调,而舌和食管中的K_{14}则变化较多。

2. 细胞角蛋白基因表达的翻译水平的调控　通常认为,角蛋白基因的调控是在转录或转录后水平,但也有在翻译水平调控的报道。用免疫组化和原位杂交方法检测口腔上皮和食管上皮K_4、K_8、K_{14}、K_{15}、K_{18}、K_{19}蛋白和mRNA的表达,发现mRNA阳性的分布较广,蛋白阳性不与mRNA阳性平行。配对的K_8和K_{18}在食管上皮的不同层次中mRNA浓度不同,说明K_8和K_{18}的合成不是耦联的。

免疫组化方法可确定蛋白在细胞和组织中的位置,可表明蛋白起作用的部位。原位杂交可确定所研究蛋白的mRNA的位置,因而证实活化基因转录部位。特殊角蛋白的mRNA的定位与用免疫组化定位的蛋白不一定相符,因为一些蛋白在缺乏活跃的合成时仍存在于细胞内,而mRNA的寿命通常很短;相反,mRNA可储存但不翻译。K_5和K_{14}的mRNA在表皮和口腔粘膜的基底细胞中能检测到,但其水平在基底上层细胞中下降,尽管可用生化的方法检测到其蛋白。因而,当细胞进展到其分化表型时,基底细胞的mRNA即不再表达,遗留的K_5和K_{14}的mRNA被降解。

所有研究可得出三个结论:①基底细胞特异角蛋白mRNA表达随分化而下调;②分化特异性角蛋白的表达的调节主要发生于基因的转录水平;③不同角蛋白mRNA的表达不同反应了组织特异性分化的区域复杂性和精细程度。

三、细胞角蛋白的表达部位和角蛋白抗体

(一)细胞角蛋白是上皮分化的标志

细胞角蛋白通常以"角蛋白对"的形式表达与上皮细胞,在任何上皮细胞中,至少有每一亚家族的一个成员表达。特殊的角蛋白对通常表达于不同类型的上皮组织中,最低分子量的角蛋白存在于单层上皮和腺上皮中,中间大小的角蛋白存在于复层上皮、最大分子量的角蛋白存在于角化上皮。细胞角蛋白是上皮分化的标志,见表11-6-6。

表 11-6-6　分化的角蛋白标志

分化类型	角蛋白	
	Ⅱ型(碱性)	Ⅰ型(酸性)
复层上皮	5	14
角化	1/2	10/11
非角化	4	13
过度增殖	6	16
角膜	3	12
单层上皮	8	18,19

注:角蛋白编号根据1982年Moll等

(二)研究细胞角蛋白表达的抗体

目前,已研制出多种角蛋白抗体,其抗原特异性、染色部位和染色形式见表11-6-7。

(三)影响角蛋白表达的多种因素

复层上皮的分化调节受许多因素的影响,包括邻近的间充质、细胞外基质成分、生长因子和维甲酸。

1. 结缔组织的作用

(1)结缔组织对成人口腔上皮的影响:即使在成人中,结缔组织也维持对口腔上皮分化形式的影响。通过异形组织重组和对组织结构、角蛋白纤维形式和细胞表面抗原的分析获得清楚的证据,提示结缔组织可对口腔上皮提供允许信号和指导信号。

体内结缔组织对成人口腔上皮的影响在腭部结缔组织埋入牙槽粘膜下的实验中被证实。在移植的结缔组织上再生的上皮变为角化咀嚼上皮,浅层结缔组织似乎影响角蛋白的表达:出现K_1和K_{10},而K_4和K_{13}缺失,而皮下移植研究证实深层结缔组织对维持和引导上皮分化无影响。这些结果表明:上皮和结缔组织之间的相互作用对于决定结缔组织中控制上皮分化形式和基因表达的因子有重要作用。对上皮和间充质相互作用的分子基础需进一步研究,角蛋白和其他分化标志是此项研究中极端重要的工具。

(2)结缔组织对发育中的腭部的影响:在发育

过程中，上皮-间充质的相互作用控制许多上皮组织和上皮衍生结构的发生。腭板的器官培养是一个良好的研究系统，通过中间边缘上皮细胞的程序性死亡而使两块腭板融合。腭板相背的两面上，鼻上皮表达 K_8/K_{18}，而硬腭上皮表达 K_{10}。腭板融合需要几个信号，包括 cAMP、上皮生长因子（EGF）、细胞外基质成分、其他生长因子和类维生素 A。上皮的一些变化只在间充质存在时才发生，强调了此系统中上皮-间充质相互作用的重要性。Ⅸ型胶原蛋白是细胞信号传导的加速因子，转化生长因子 TGF-α 和 TGF-β 可调节其表达，在中间边缘分化的信号传导时表达于细胞表面。尽管此系统比较复杂，但此系统对进一步研究上皮-间充质相互作用、细胞外基质和生长因子在调节上皮分化中的作用以及探讨特异性的基因对这些因子的反应有巨大的潜力。

表 11-6-7　角蛋白抗体小结

[illegible]的标志	抗体	抗原	组织染色形式		
			[illegible]	[illegible]	[illegible]
所有上皮(多种角蛋白)	AE_1:$K_{10,11,14,15,19}$(大多数Ⅰ型)		(基底)基底上层	基底层	基底层
	AE_3:$K_{1,2,3,4,5,6,7,8}$(所有Ⅱ型)		所有层	所有层	所有层
	LP_{34}		所有层	所有层	所有层
复层上皮					
一般	$34BE_{12}$	K_5	所有层	所有层	所有层
基底层	PKK_1	$K_{19}(K_{8,18})$	基底层	基底层	基底层
	PKK_2	K_{19}			
基底上层(角化)	AE_2	$K_{1,10}$	基底上层	阴性	基底上层
	SC_{10}	K_1			
	KL_1	55-57kD 角蛋白			
	$LH_{2,3}$	K_{10}			
	$RKSE_{60}$	K_{10}			
	8.60	K_{10}			
基底上层(非角化)	AE_8	K_{13}	基底上层斑片状	基底上层	阴性
	$1C_7$	K_{13}			
	$2D_7$	K_{13}			
	$6B_{10}$	K_4			
	GB_{10}	K_4			
过度增殖	LMM_3	K_{16}	基底上层	阴性	阴性
	抗 psi_3		基底上层	NT	阴性
角膜	AE_5	K_3			
毛发	AE_{13}		舌背乳头	舌	
单层上皮	LE_{41},M_{20}	K_8	分离的 Merkel 细胞	阴性	阴性
	$CAM_{5.2}$	K_8			
	$35BH_{11}$	K_8			
	LE_{61},MC_{28}	K_{18}			
	PKK_3	K_{18}			
	RCK_{105}	K_7			
	LP_1K	$K_{7,8}$			
	PKK_1	$K_{8,18,19}$			
单层和部分复层上皮	LP_2K	K_{19}	分离的 Merkel 细胞	基底层	阴性
	抗 40K	K_{19}	上皮钉突尖处的基底细胞	基底层	阴性
	$KS_{19.1}$	K_{19}		基底层	阴性

2. 维生素 A 和类维生素 A 在上皮分化中的作用

（1）对皮肤和口腔粘膜的影响不同：维生素 A

（视黄醇）和其相关的化合物是上皮分化的重要调节因子，类维生素A过多对胎儿和成人的口腔上皮和皮肤均有影响，但是，对口腔的影响更深。在皮肤中，局部应用维甲酸导致毛发脱落、皮肤脆性增加和角化不全，与剂量和类维生素A的特殊类型有关。伴随维生素A的水平升高，仓鼠（hamster）颊囊经历粘膜化生和角化抑制的组织学变化。啮齿类胎儿的口腔和皮肤上皮也对类维生素A显示分化反应。培养6～13天的皮肤显示表皮变薄和毛囊数量减少，但角化速度与体内相似，与之对照，腭和舌的移植物首先形成角化层，然后脱落，随后分泌粘液和形成杯状细胞。因而，过量的维甲酸对口腔上皮分化的影响较对表皮分化的影响更大。

(2) 体外维甲酸对分化特异性上皮产物的表达：培养角质细胞的许多分化标志对类维生素A的反应与维生素A在终末分化中的调节作用相一致。与$3T_3$饲养细胞共同培养的新生儿角质细胞的早期研究显示：脱脂除去培养血清中的维生素A可增强复层化和表达K_1、K_{10}/K_{11}。对表皮、结合膜和阴道上皮的角质细胞的研究也得出了相似的结果，加入视黄醇乙酸（retinyl acetate）可逆转这些效应。当过量类维生素A存在时、K_{13}和K_{19}的表达增加。

维生素A调节角蛋白基因转录。类维生素A存在时，培养角质细胞不产生K_1和K_{10}的mRNA。维甲酸上调K_{13}、K_{15}和K_{19}，轻微下调K_6、K_{16}和K_{17}，而K_4、K_5和K_{14}不受影响，说明各个角蛋白对类维生素A的反应不同。类维生素A调节角蛋白表达是间接的。

(3) 类维生素A调节上皮分化的机制：体内维生素A以与血清视黄醇结合蛋白（sRBP）结合成复合体的形式参与循环，在血清中由transthyretin（前白蛋白）携带。类维生素A在靶组织中与细胞相互作用，进入细胞，与另一种胞液中的结合蛋白形成复合体。维甲酸进入细胞核，通过核受体蛋白与靶基因作用。

1）细胞结合蛋白：在许多类型细胞中发现了类维生素A的两种细胞内结合蛋白：细胞视黄醇结合蛋白（CRBP）和细胞维甲酸结合蛋白（CRABP），两种蛋白的分子量均约为15.5kD，可加速细胞内视黄醇的运输。几种类维生素A结合蛋白结构上的相似性提示它们是相关类维生素A和脂肪酸结合蛋白家族的成员（表11-6-8）.

表11-6-8 类维生素A结合蛋白

名 称	缩 写	配 体	分子量(kD)
血清视黄醇结合蛋白	sRBP	视黄醇	20.5
细胞视黄醇结合蛋白	CRBP	视黄醇	15.7
细胞视黄醇结合蛋白（肠型）	Ⅱ型CRBP	视黄醇	15.6
细胞维甲酸结合蛋白	CRABP	维甲酸	15.5

CRBP少量存在于表皮、真皮和口腔粘膜。CRABP在对维甲酸敏感的组织中含量非常丰富，在皮肤、肾上腺、睾丸和子宫中，CRABP的浓度高，定位于皮肤的表皮，也存在于培养的角质细胞，在分化的角质细胞中显著增加。CRABP在上皮的分化中可能有重要作用，可能调节维甲酸转移至细胞核内。但是，过多的类维生素A会抑制终末分化，表皮中存在大量的结合蛋白仍是矛盾的事情。可能CRABP隔绝维甲酸，阻止其进入细胞核内。结合维甲酸的CRABP与未结合维甲酸的CRABP的比率在类维生素A的功能或类维生素A转移至核受体蛋白中可能起关键作用。

口腔粘膜对类维生素A的代谢和反应不同、颊粘膜含CRABP是正常成人表皮含CRABP水平的4倍，但CRBP的水平相似，均为低水平。而且，口腔组织中sRBP的命运不同，颊粘膜中，活化的sRBP停留于组织内，而在表皮中，类维生素A的结合能力丧失。因而，sRBP在介导组织内类维生素A的效应中可能起重要作用。两项研究支持这个认识：在粘膜化生检测中，用结合有sRBP的类维生素A处理培养器官显示弱效应，表皮细胞与复合物一起时摄取的视黄醇较与游离类维生素A一起时摄取的少15～20倍。因而，有关类维生素A转运和组织利用的一些重要问题还未解决。

2）核受体：维甲酸进入细胞核，在细胞核内与染色质或核蛋白相互作用。此过程涉及核维甲酸受体蛋白，最初、这些受体是用类固醇激素受体DNA结合结构域的探针从*λgtll* cDNA文库中克隆出来。推测类维生素A受体与其他核受体蛋白特别是类固醇和甲状腺素结合受体相似，可能有DNA结合结构域。这些受体属于DNA结合蛋白超家族，对维甲酸反应，称为维甲酸受体（RARs）。

从人和啮齿动物文库中克隆出三种不同的RAR：RARα普遍表达，RARβ强烈表达于肾脏、脊索、脑皮质、前列腺和胚胎，RARγ是皮肤的主要受体。很可能组织特异性和分化特异性的类维甲酸效应是通过此核受体家族介导的。

四、口腔粘膜上皮的角蛋白表达

口腔内衬粘膜，粘膜是身体和外环境的结构边界。粘膜分为三种主要类型：牙龈和硬腭的咀嚼粘膜；颊和唇的衬里粘膜；舌背和唇红边缘的特殊粘膜。尽管每种粘膜均可抵抗机械损伤，但其上皮在组织学、厚度方面明显不同，分化适合于部位的功能需要，作为防止有害物质或治疗物质穿透的屏障的有效性也明显不同。上皮由不断更新的角质细胞群构成，其增殖局限于基底细胞层，基底上层细胞经历区域特异性的形态学和生化变化。因而咀嚼上皮的成熟中的细胞经历角化分化形式，而衬里粘膜不角化，但仍然有不同的分化形式，称为非角化分化，特殊区域呈现混合分化形式。细胞角蛋白是上皮分化的标志物之一，其表达具有组织特异性、区域特异性和分化特异性。

1. 正常口腔上皮中细胞角蛋白的表达　用免疫组化和生化技术研究已阐明了口腔组织中细胞角蛋白的分布特征。所有复层上皮基底层表达角蛋白K_5/K_{14}，而细胞离开基底层后即开始表达分化标志。细胞角蛋白表达反应口腔上皮的复杂性。

（1）颊和舌腹上皮中细胞角蛋白的表达：均为非角化上皮，基底层细胞表达角蛋白K_5/K_{14}，在部分区域还散在表达K_{19}，基底上层细胞开始表达非角化标志K_4/K_{13}。

（2）牙龈上皮中细胞角蛋白的表达：基底层细胞表达角蛋白K_5/K_{14}，附着龈上皮为角化上皮，基底上层细胞表达K_6/K_{16}和K_1/K_{10}，而龈沟上皮和龈缘上皮与非角化的颊粘膜一样表达K_4/K_{13}。结合上皮角蛋白的表达与基底细胞更相似。因而，用结构蛋白标志判断，牙龈的三种不同上皮成分显示不同的分化形式。

结合上皮是独特的组织，其作用为粘附软组织到牙表面。结合上皮细胞表达典型的复层上皮的K_5和单层上皮的K_8/K_{18}角蛋白，也表达K_{19}。K_{19}均匀地分布于结合上皮的根尖部分，但是，在结合上皮的冠方，K_{19}在邻近结缔组织的基底细胞和直接粘附于牙表面的细胞中呈强阳性表达，但在结合上皮内表达较弱。尽管根据形态学标准通常把结合上皮描述为不分化的上皮，但其不同部位角蛋白表达的不同形式表明结合上皮正经历分化，提示当结合上皮细胞离开结缔组织或牙面时经历分化。

（3）硬腭上皮中细胞角蛋白的表达：为角化上皮，基底层细胞表达角蛋白K_5/K_{14}，基底上层细胞表达K_6/K_{16}和K_1/K_{10}。

（4）舌背上皮中细胞角蛋白的表达：舌背的特殊粘膜上皮是口腔组织具有复杂的形态学和角蛋白表达形式的典范。在啮齿类动物中，舌背分化形式的区域变化尤其显著，丝状乳头的前份和后份以及乳头间区域各显示独特的角蛋白表达。乳头后份形成硬表面，含独特的与毛发相似的角蛋白；乳头间区域角蛋白表达与颊上皮一样；乳头前份，组织学上用角质素和角化来评价与硬腭和牙龈最相似，用免疫组化和原位杂交方法检测发现其与颊上皮的角蛋白表达相似，也与一些表皮型角蛋白相似。与K_1/K_{10}典型的共表达形式不同，K_1和K_{10}似乎分别表达于舌的不同区域。在乳头后份，K_{10}可与类似毛发角蛋白的角蛋白形成复合体，而在乳头前份，K_1可与K_{13}相互作用，K_{13}正常情况下与非角化分化有关。

（5）Merkel细胞：Merkel细胞是牙龈、唇和腭粘膜内的特殊细胞，具有触觉受体功能或与上皮的神经支配有关，对它们所在组织的分化形式不起作用。Merkel细胞可用神经内分泌细胞标志证实，此外角蛋白抗体也可使Merkel细胞染色。Merkel细胞含典型的单层上皮角蛋白K_8/K_{18}和K_1。Merkel细胞中含有角蛋白支持Merkel细胞是由上皮而非神经嵴细胞衍生而来。

2. 口腔癌前病变和口腔癌中的角蛋白表达

（1）动物诱癌过程中细胞角蛋白的动态变化：叙利亚金黄地鼠颊囊癌发生模型可能是与人类口腔癌发生最为相似的动物系统。用免疫组化、电泳和Western杂交方法检测DMBA处理的金黄地鼠颊囊的各个病变时期的组织，发现正常颊囊上皮基底层细胞表达K_{14}，基底上层表达K_{13}，而未检测到K_1；自单纯增生起，K_{14}不再局限于基底层而表达于分化细胞中，K_{13}在整个过程中持续存在；而K_1自2周开始在基底上层成弱斑片状表达，8周后表达增强而且均匀，但在鳞状细胞癌中却几乎缺乏

K_1，仅见于少数分化很好的细胞。42～56kD的细胞角蛋白增加而62～75kD的细胞角蛋白减少；电泳分析发现异常45kD和54kD的细胞角蛋白新带。动物实验说明：在粘膜癌变过程中，组织特异性的CK发生了变化并出现了异常CK。

(2) 人口腔粘膜癌前病变和口腔癌中细胞角蛋白的变化：细胞角蛋白具有高度保守性，原发癌和其转移癌除部分保留原正常上皮细胞角蛋白的特征外，还发生了一些变化，但还未得出一致结论。

1) 组织特异性细胞角蛋白表达减少或增加：轻度上皮异常增生时，K_{13}成簇细胞表达，随细胞异型性增加而缺失，在过角化区，K_{13}消失而表达K_{10}；中度和重度上皮异常增生时，上皮全层细胞K_{14}阳性，而K_{13}、K_{10}阴性，正常与异常交界处上皮细胞联合表达K_{14}和K_{13}，癌前病变中K_1表达增加，但与病理学诊断的异常增生分级之间无明显联系。口腔癌中分化相关的细胞角蛋白K_1/K_{10}和K_4/K_{13}表达减少或缺失，K_5/K_{14}表达也有下降的趋势，K_{14}普遍存在但更不均匀，但分化良好的口腔癌中K_{13}、K_{10}散在阳性，而邻近癌的上皮K_{13}表达正常；低分化口腔癌K_{10}和K_{13}完全缺失。在高度未分化癌中，表达于正常粘膜的K_5、K_6/K_{11}、K_{14}/K_{15}缺失与其不良预后有关。

K_{14}在口腔粘膜癌前病变和口腔癌中的改变不仅发生在蛋白水平，而且也发生在其mRNA水平。上皮异常增生的白斑中K_{14} mRNA较正常粘膜和癌中的高，而口腔癌中K_{14} mRNA较正常粘膜和白斑中的低，说明癌变后K_{14} mRNA的转录下降。

2) 单层上皮细胞角蛋白在口腔粘膜癌前病变和口腔癌中的异常表达：K_8/K_{18}、K_{19}为单层上皮的标志，K_8/K_{18}通常不表达于口腔粘膜，K_{19}可以散在表达于口腔非角化上皮的基底细胞。中-重度上皮异常增生时，不论有无角化，基底上层细胞K_{19}均强阳性，K_{19}阳性细胞层数与异常增生程度成正相关，在口腔癌中，K_{19}呈斑片状表达，提示基底上层表达K_{19}可作为口腔癌前病变的标志。在口腔癌前病变和口腔癌中，K_8/K_{18}表达的阳性率也显著增加。K_8/K_{18}和K_{19}在口腔癌前病变和口腔癌中持续的异常表达对口腔粘膜癌前病变和口腔癌的诊断和预后判定可能有重要意义。

3) 角蛋白对失去成对性：在口腔癌前病变和口腔癌中，部分角蛋白不再成对表达。异常增生的白斑表达K_1、K_4、K_{14}，而未表达其对子K_{10}、K_{13}、K_5，在口腔癌中，表达K_1而未表达K_{10}。

4) 出现细胞角蛋白的降解产物：用电泳和Western杂交的方法研究发现异常增生的白斑出现38kD、40kD、42kD的蛋白条带，38kD蛋白与K_{19}的单克隆抗体反应，认为38kD蛋白质是K_{19}的降解产物，40kD蛋白不与K_{19}单抗反应而与广谱角蛋白抗体反应，42kD蛋白与广谱角蛋白抗体反应，这些条带均为较大的角蛋白的降解产物。但这些降解产物产生的机制和意义不清楚，有待于更深入广泛的研究。

(3) 存在的问题：细胞角蛋白是细胞骨架的组成成分，含有20种不同的多肽，其分布因细胞类型和分化程度而不同，因而相当复杂。因角蛋白抗体种类较多，甚至一种角蛋白有几种抗体，各位学者使用的抗体不尽相同，得出的结果也不完全一致。细胞角蛋白为多基因家族编码，其基因位于不同染色体的不同位点上，目前对其基因和基因表达及表达调控的研究尚待深入。尽管发现细胞角蛋白在口腔癌前病变和口腔癌中表达发生了改变，但这种改变发生的机制和与癌基因之间的关系更不清楚。

（聂敏海 陈谦明）

参 考 文 献

1. Trent RJ. Molelcular Medicine: An Introductory Text. 2nd ed, New York: Churchill Livinigstone, 1997. 13～36, 117～146
2. Maas R. The Genetic Control of Early Tooth Development. Crit Rev Oral Biol Med, 1997, 8(1):4～39
3. Hibbert SA & Field JK. Molecular basis of familial cleft lip and palate. Oral Diseases, 1996; 2:238～241
4. Macrina FL, Dertzbaugh Mt and Halula MC, et al. Genetic Approaches to the Study of Oral Microflora: a Review. Cn Rev Oral Bio Med, 1990, 1(3):207～227
5. Michalek SM and Childers NK. Development and Outlook for a Caries Vaccine. Cri Rev Oral Bio Med, 1990, 1(1):37～54
6. Kuramitsu HK. Virulence factors of Mutans Streptococ Cri Rev Oral Bio Med Ci: Role of Molecular Genetics, 1993, 4(2):159～176
7. Greenstein G & Lamster I. Bacterial Transmission in Periodontal Diseases: a Critical Review. J Periodontol, 1997,

68:421～431

8. Jin YT, Lee WY, k Su IJ. Presence of Human Herpesvirus-like DNA sequence in Oral Kaposi's Sarcoma: a Preliminary PCR study. Oral Surg, 1996, 81:442－444
9. Lycke E. Biological and Molecular Aspects on Herpes Simplex Virus Latency. Scand J Infect Dis, 1990, 69 (s): 113～119
10. Wong DTW, Todd R, Tsuji T, et al. Molecular biology of human oral Cancer. Cri Rev Oral Bio Med, 1996, 7 (4):319～328
11. Todd R, Donoff RB, Wong TW. The Molecular Biology of Oral Carcinogenesis: Toward a Tumor Progression Model. J Oral Maxillofac Surg, 1997, 55:613～623
12. Lemoine NR and Cooper DN. Gene Therazpy. Oxford: Bios Scientific Publisheers, 1996, 1～185
13. Garlick JA & Fenjves ES. Keratinocyte Gene Transfeer and Gene Therapy. Cri Rev Oral Bio Med, 1996, 7 (3):204～221
14. Kousvelari E Cri Rev Oral Bio Med & Tabak LA. Genetic Regulation of Salivary Proteins in Rodents. Cri Rev Oral Bio Med, 1991, 2 (2):139～151
15. Dale B, Salonen J, Jones AH. New Approaches and concepts in the Study of Differeentiation of Oral Epithelia. Cri Rev Oral Bio Med, 1990, 1 (3):167～190
16. Milam SB, Haskin C, Zardeneta G, et al. Cell Adhesion Proteins in Oral Biology. Cri Rev Oral Bio Med, 1991, 2 (4):451～491
17. Crawford JM. Cell Adhesion Molecules in Inflammation and Immunity: Relevance to Periodontal Diseaases. Cri Rev Oral Bio Med, 1994, 5 (2):91～123
18. Thomas GJ, Jones J and Speight PM. Integrins and Oral Cancer. Oral Oncol, 1997, 33 (6):381～388